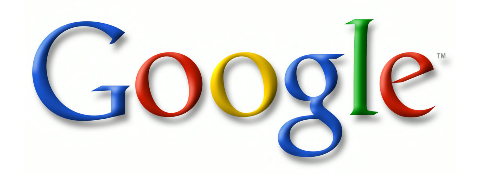
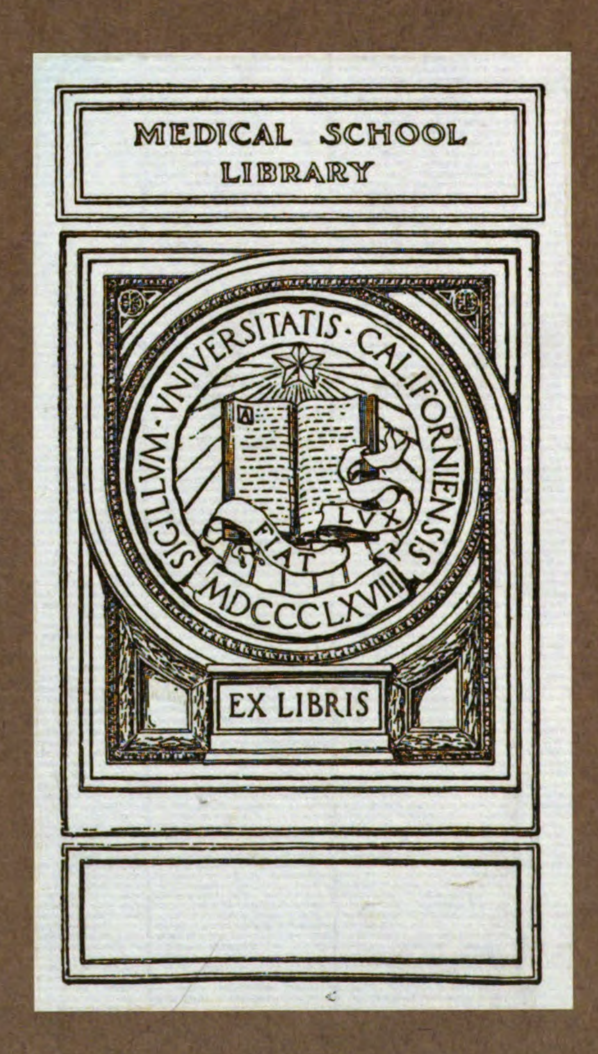
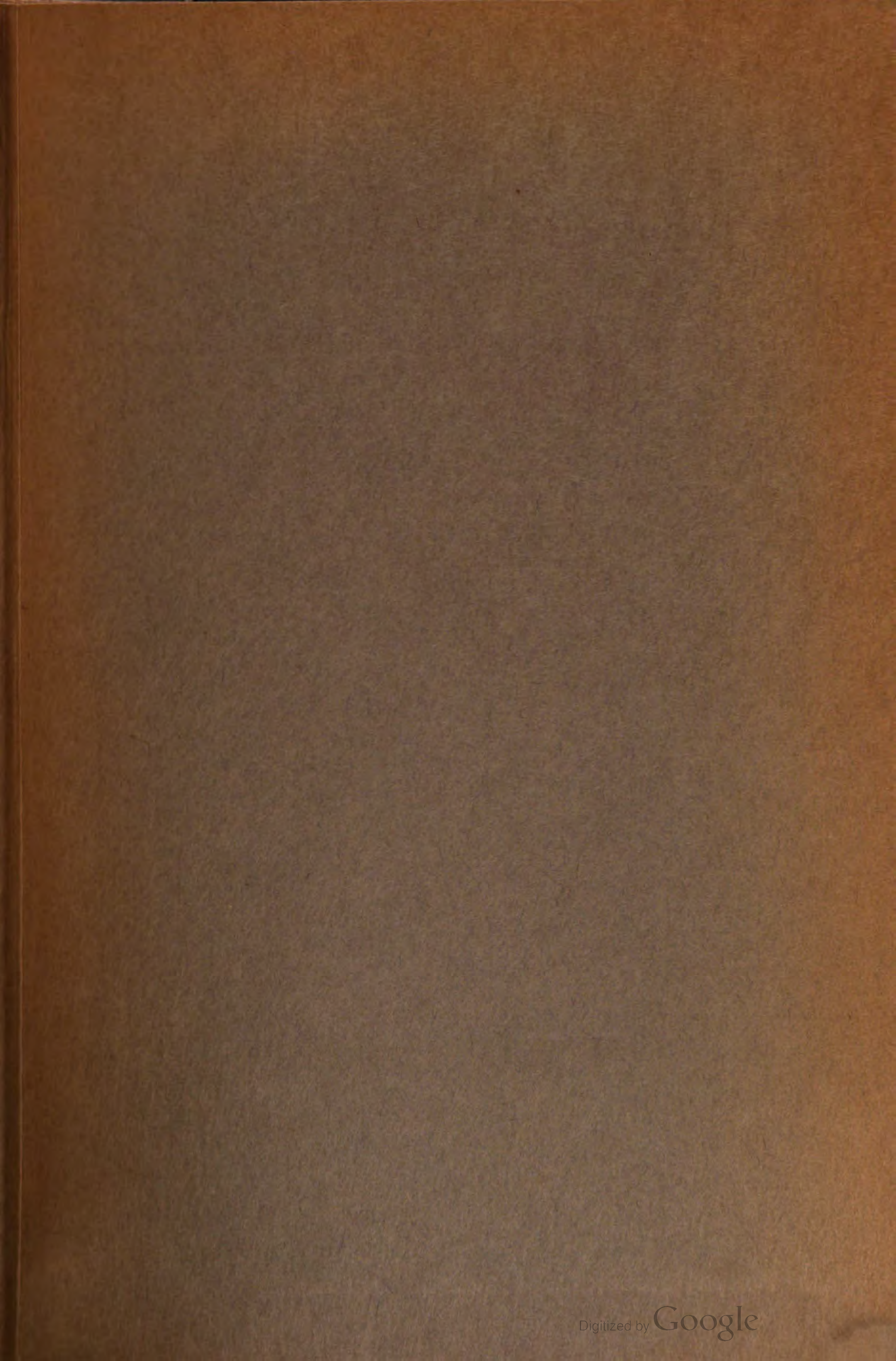





MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





Annals

Paediatrici

JAHRBUCH

FÜR

KINDERHEILKUNDE

UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

J. v. BOKAY BUDAPEST

A. CZERNY BERLIN

E. FEER ZÜRICH

E. MORO HEIDELBERG

130., der dritten Folge 80. Band

Mit zahlreichen Abbildungen im Text und 2 farbigen Tafeln



BERLIN 1931

VERLAG VON S. KARGER

KARLSTRASSE 39

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co., Altenburg (Thür.).



Inhalts-Verzeichnis.

Original-Arbeiten.

I.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg [Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. *M. B. Schmidt*].)

Das pathologisch-anatomische Bild der Ziegenmilchanämie.

Von

Privatdozent Dr. ERICH LETTERER
(Prosektor am Institut).

(Hierzu Tafel I.)

Um zur Erkenntnis des Wesens und der Entstehung eines Krankheitsbildes zu gelangen, stehen der Forschung zwei Wege zur Verfügung. Der erste ist eine nach eingehendem klinischem Studium möglichst weit und ausgedehnt durchgeführte pathologisch-anatomische Analyse des zu Tode gekommenen Einzelfalles, der andere das aus klinischer Beobachtung und pathologisch-anatomischer Erfahrung logisch ersonnene Experiment. Doch wäre es um unser Wissen besser bestellt, wenn dieser teils induktive, teils deduktive Weg immer so leicht gangbar wäre, wie er vorgezeichnet erscheint; denn es beginnen die Schwierigkeiten schon da, wo verschiedene Ursachen zu denselben Krankheitsbildern führen können oder umgekehrt, wenn von Fall zu Fall verschiedene Krankheitserscheinungen auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind.

Die Anämien bieten für derartige Betrachtungen ein reiches Feld, und es gilt dies zwar ebenso für die primären, in ausgedehnterem Maße aber für die sekundären Anämieformen; unter diesen führt insbesondere bei den alimentären Anämien zuweilen die gleiche Noxe zu sehr verschiedenartigen Krankheitsbildern oder umgekehrt scheinbar verschiedene Schäden alimentärer Natur zu gleichen klinischen Erscheinungen. Dennoch ist man heute wohl mit Recht geneigt anzunehmen, daß die divergierenden klinischen Bilder nur verschiedenartige Reaktionsformen des Organismus auf Schäden alimentärer Art darstellen. Dies scheint insbesondere auch von der Ziegenmilchanämie zu gelten, deren gehäuftes Auftreten in den Nachkriegsjahren zunächst die Frage aufgab, ob sie ein Krankheitsbild

sui generis mit spezifischen klinischen und anatomischen Erscheinungen darstelle ober ob sie mit unter die Erscheinungsformen der alimentären Anämien zu rechnen sei. Wenn diese Frage jetzt wohl zugunsten der letzteren Anschauung als geklärt gelten darf und die Ziegenmilchanämie als Krankheit inzwischen auch wieder sehr zurückgegangen ist und damit an praktischer Bedeutung verloren hat, so wird gerade von klinischer Seite des öfteren betont, daß ihr als alimentäre Anämieform ein besonderes theoretisches Interesse noch immer zustehe wegen der besonders schweren Schädigung des Körpers und der hämatopoetischen Organe sowie wegen der Möglichkeit in eine der aplastischen Anämie ähnliche Form überzugehen. Diese Umstände machen nach *Grävinghoff*, von dem uns eine eingehende Studie über die Ziegenmilchanämie vorliegt, dieselbe zum geeignetsten Objekt für das Studium alimentärer Anämien überhaupt.

So reichhaltig nun die klinischen Beobachtungen über die Ziegenmilchanämie vorliegen, so geringfügig und spärlich sind genauere pathologisch-anatomische Beobachtungen, die geeignet wären, das klinische Bild in entsprechender Weise zu illustrieren. Es besteht daher noch immer ein Bedürfnis nach pathologisch-anatomischen Befunden von Ziegenmilchanämien, welches die Mitteilung von fünf Sektionsbeobachtungen, die in den letzten Jahren im Würzburger Pathologischen Institut gemacht werden konnten, gerechtfertigt erscheinen läßt. Zwar hat nur der eine von ihnen eine annähernd wünschenswerte Vollständigkeit durch längere klinische Beobachtungszeit gewonnen, die anderen waren zu kurz in klinischer Behandlung, so daß manches lückenhaft erscheinen muß. Zur Vervollständigung des Bildes habe ich das bisher vorhandene, an sich spärliche und nicht immer erschöpfend untersuchte pathologisch-anatomische Material zum Vergleich untereinander noch herangezogen und in einer Tabelle zusammengestellt. Soweit die Fälle noch auffindbar und erreichbar waren, standen mir auch die Sektionsberichte zur Verfügung und ich habe hierbei von einer Reihe von Institutsvorständen und Autoren bereitwillig gewährte, sehr dankenswerte Unterstützung genossen.

Der von mir selbst beobachtete *erste Fall* wurde am 24. Oktober 1926 (Br., Adolf, Nr. 542) in die hiesige Universitäts-Kinderklinik (Professor Dr. *Rietschel*) eingeliefert.

Es handelt sich um ein 11½ Monate altes Kind, welches als erstes eheliches Kind leicht und rechtzeitig geboren wurde. Nach 6 Monate langer

Brustnahrung wurde dann eine Mischung von Ziegenmilch und Wasser (1:1) gegeben. Etwa drei Wochen vor der Klinikaufnahme, also etwa fünf Monate nach Beginn der Ziegenmilchernährung, bekam das Kind eine Ernährungsstörung mit starken Durchfällen und Erbrechen. Zunächst Besserung auf Larosan und Edelweißtrockenmilch, welche jedoch nicht anhielt, so daß das Kind schließlich mit extremer Atrophie und schwerem Allgemeinzustand in die Klinik kam.

Der Status praesens zeigte eine sehr blasse, gelblich gefärbte Haut mit schlaffem Turgor und fehlendem Unterhautfettgewebe, schlaffe Muskulatur. Große Fontanelle fingerkuppengroß, Anzeichen von Rhachitis fehlen am Skelett. An Herz und Lungen keine Veränderungen. Die tastbaren Drüsen nicht vergrößert. Desgleichen Leber und Milz nicht tastbar vergrößert.

Blutbefund: Erythro. 2,2 Millionen, Leuko. 18000, Hgbl. 52%. Myeloblasten 1%, Jug. 10%, Stabk. 4%, Polym. 1%, Eos. 2%, Basoph. 1%, Monoz. 3%, Lympho. 78%. 3 Normoblasten, 1 Erythroblast. Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie.

Im Urin kein Eiweiß, dagegen Zucker positiv.

Über den Lungen sind am 25. 10. beiderseits einige nicht klingende Rasselgeräusche zu hören, röntgenologisch ist keine Veränderung zu finden. Unter zunehmendem Verfall erfolgt am 26. 10. 13^{h} der Exitus.

Die *Obduktion* wurde von mir am 27. 10. 9^{h} vorm. vorgenommen (I. S. Nr. 446/1926). Sie ergab, soweit dies hier interessiert, den folgenden Befund:

73 cm großes, 5420 g schweres, stark abgemagertes höchst blasses Kind. Keine Hautblutungen. Schädeldach unsymmetrisch, große Fontanelle noch nicht geschlossen, über den Tubera parietalia und frontalia finden sich rhachitische Verdickungen des Knochens. Die Sinus sind sämtlich frei, die Innenfläche der Dura zeigt über beiden Konvexitäten unregelmäßig verteilte, membranöse Auflagerungen und kräftige Hämorrhagien. In den subarachnoidalen Räumen sehr reichliche, aber klare Flüssigkeit: Hirnsubstanz außerordentlich blaß, frei von weiteren Veränderungen.

Die untersten Rippen zeigen eine leichte Verdickung und eine geringe Unregelmäßigkeit der Knorpelknochengrenze. Thymus sehr klein und dünn. Am Epi- und Endokard, sowie an den Klappen keine Besonderheiten; die Wand des Conus pulmonalis sehr stark, der linke Ventrikel etwas erweitert. Die Muskulatur außerordentlich blaß, jedoch ist makroskopisch nichts von Verfettung nachzuweisen. Linker Lungenunterlappen mit der Brustwand und dem Zwerchfell teils flächenhaft, teils strangförmig verwachsen. Frisch entzündliche Erscheinungen finden sich nicht an der Pleura. Die Schnittfläche des Lungengewebes ist sehr blaß, nur der Unterlappen etwas dunkler, entzündliche Herde lassen sich makroskopisch nicht nachweisen. Bronchialschleimhäute blaß, aber mit sehr reichlichem Schleim überzogen. Die rechte Lunge stark gebläht, füllt die Pleurahöhle fast völlig aus, im Unterlappen nahe der Pleura einige flach ausgebreitete, dunkle, atelektatische Herde. Von Entzündung auch hier nichts zu finden.

Die Milz ist vergrößert, ihre Masse 4:7:1,5 cm. Die Pulpa fest, sie hat blaßrote Farbe, die Follikel sehr wenig deutlich. Die Kapsel ist ganz glatt. Eine kirschgroße Nebenmilz findet sich in der Gegend des Pankreas. Magenschleimhaut, Gallenwege, Pankreas o. B. Die Nebennieren sind entsprechend groß, ihre Marksubstanz sehr schmal, in der Rinde so gut wie kein Lipoid.

Beide Nieren haben glatt abziehbare Kapseln, gestaute Sternvenen an der Oberfläche, hochgradig blasses Parenchym, blasses, glattes Nierenbecken.

Die Leber ist groß, ihr Parenchym fest, beinahe derb zu nennen. Azinuszeichnung klar zu sehen, Fett nicht deutlich nachzuweisen, Blutgehalt sehr mäßig. Die Dünndarmschleimhaut außer starker Blässe unverändert. Die Peyerschen Plaques nicht vergrößert. Die Höhe der Schleimhautfalten im Rektum lassen reichliche punktförmige Blutungen erkennen. Dieselben finden sich in gleicher Verteilung auch in der übrigen Dickdarmschleimhaut bis zur Bauhinschen Klappe. An den Halsorganen nichts Besonderes. Der eröffnete Markraum des Femur zeigt ein deutlich rotes Knochenmark, auch dasjenige der Wirbel, Rippen und des Sternums ist hochrot.

Anatomische Diagnose: Hochgradige Anämie aller Organe. Rotes Knochenmark. Milztumor. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Rhachitis des Schädeldaches und in geringem Grade auch der Rippen. Bronchitis. Geringe atelektatische Herde im rechten Unterlappen. Punktförmige Blutungen in der Dickdarmschleimhaut.

Wie man sieht, ist dieser Befund zunächst ziemlich uncharakteristisch und läßt nicht mehr Schlüsse zu als die Annahme einer sekundären Anämie irgendwelchen Ursprunges. Die im Kindesalter überhaupt zweifelhafte perniziöse Anämie sowie die als „biologische Variante" (*Naegeli*) der sekundären Anämie bezeichnete Jaksch-Hayemsche Anämie fallen für die Differenzialdiagnose sowohl nach klinischem wie anatomischem Befund aus. Dagegen wäre zu erwägen, ob die vorliegende Anämie tatsächlich auf die Ziegenmilch zurückgeführt werden darf oder nicht andere Ursachen hat, die beim Kinde zur Anämie führen können. Derartige Momente fallen aber ebenfalls weg, da weder Lues noch Tuberkulose nachweisbar sind, eine septische Erkrankung nicht vorausgegangen ist und die gefundene Rhachitis noch so gering an Ausbreitung ist, daß sie für die Erzeugung einer Anämie nicht angeschuldigt werden kann. Die unter den Ursachen noch ausstehende Ernährungsschädigung finden wir aber in der Ziegenmilch bestätigt.

Ein Vergleich der bisher erhobenen Befunde bei tödlich verlaufenen Ziegenmilchanämien mit dem eben wiedergegebenen zeigt ebenfalls gute Übereinstimmung. Um ein weitläufiges Eingehen auf die Literatur vermeiden zu können, habe ich alles, was mir aus Publikationen, Krankengeschichten und Sektionsprotokollen der tödlich verlaufenen, bisher veröffentlichten 11 Fälle (*Grävinghoff* spricht nur von 6 Fällen mit Obduktionsbefund) von Ziegenmilchanämie erreichbar war, in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Sie gibt einen Überblick über Blutbild, Sektions- und, soweit untersucht, auch über den mikroskopischen Befund.

Nr.	Autor	Name, Alter, Krankheitsdauer	Blutbefund	Sektionsbefund	Mikroskopischer Befund
1	**Stöltzner.** M. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1.	M., Curt, 18 Monate.	Hgbl. 20%, Erythro. 1 260 000, Leuko. 15 600, Färbe-Index 0,8.	Essentielle Anämie. Bronchopneumonie. Erythroblastische Knochenmarksreaktion. Hyperplasie der Lymphdrüsen. Fettige Degeneration des Herzens. Subepikardiale und subpleurale Blutungen.	Fettinfiltration der Leber. Hyperämie der Milz. Keine erythro- oder leukoplastischen Herde in den Lymphknoten. Knochenmark: reichliche Normoblasten und Megaloblasten. (Über Fe-Reaktion kein Eintrag.)
2	Stöltzner. M. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1	N. N. (Näh. über diesen Fall ist nicht zu eruieren.)	Hgbl. < 40%, Erythro. < 2 200 000, Leuko. < 27 000, Megaloblasten.	Milztumor. Rotes Knochenmark. Rhachitis. Bronchopneumonie.	Fehlt.
3	de Rudder. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 20.	M., Therese, 7 Monate. Krankheitsdauer: 3 Monate.	Hgbl. 18%, Erythro. 770 000, Leuko. 38400, F.-I. 1,3. Polyn. 36%, Lympho. 53%, Eos. 1½%, Mononukl. 6%, Myelo. 3%, Mastzellen 0,5%; Poikilozytose, Polychromasie, Megalozyten, Mikrozyten, 8 Normoblasten auf 200 Leukozyten.	Schwere Anämie aller Organe. Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Milztumor (37 g). Bronchopneumonie beiderseits. Mundbodenabszess. Otitis med. purul. rechts. Dekubitalgeschwür über dem rechten Hinterhaupt. Sepsis. Blutungen in sämtlichen Lungenlappen und den Nieren. Purpura der Haut des Abdomens.	Fehlt.
4	de Rudder. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 20.	G., Gabriele, 14 Monate.	Hgbl. 35%, Erythro. 2 000 000, Leuko. 10 000, F.-I. 1,0. Polyn. 15%, Lympho. 75%, Mononukl. 10%; Megalozyten, Mikrozyten, Poikilozytose, Normoblasten, Polychromasie.	Hochgradige Anämie. Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Hyperplasie der Lymphknoten und der lymphatischen Apparate des Dünn- und Dickdarmes. Milztumor. Bronchopneumonie im rechten U.-L. Hochgradige Dilatation des linken Ventrikels. Fettige Degeneration und Anämie des Herzmuskels.	Fehlt.
5	Czikeli. Wien. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 37.	Sch., Karl, 8½ Monate. Krankheitsdauer: 5 Monate.	Hgbl. 17%, Erythro. 450 000, F.-I. 1,88.	Allgemeine hochgradige Anämie. Verstreute Petechien in der Darmschleimhaut. Geringer Hydrocephalus internus. Aspiration von Mageninhalt.	Fehlt.

Nr.	Autor	Name, Alter, Krankheitsdauer	Blutbefund	Sektionsbefund	Mikroskopischer Befund
6	Brüning und Fischer. Med. Klinik 1925, Nr. 1.	Sch., Gerda, 8 Monate. Krankheitsdauer: ca. 3 Monate.	Hgbl. 13%, Erythro. 428000, Leuko. 17200, F.-I. 1,6, Lympho. 80%, Polyn. 12%, Eos. 0,5%, Mononukl. 3,5%, Mastzellen 0%, Myelozyten 3,5%, Reizformen (Türk) 0,5%. Anisozytose, Poikilozytose, 5 Normoblasten auf 200 Leuko.	Schwere Anämie. Hämosiderose der Leber und Milz. Erythroblastische Reaktion des Knochenmarks. Ekchymosen am Perikard. Frische Pleuritis rechts. Indurierende Pneumonie im rechten Ober- und Unterlappen.	Knochenmark: wenig Erythrozyten und Erythroblasten. Überwiegend Myeloblasten und Myelozyten, darunter viel Eosinophile. Neutroph. Leukozyten spärlich, mehr Eosinophile. Viel Hämosiderin. Milz: verstreut eosinoph. Myelo- und Leukozyten, kleine Riesenzellen, große Mononukleäre. Viel Hämosiderin. Leber: kleinste Blutbildungsherde um die Gefäße (Myelobl. und Myeloz., eos. Leuko.) Vereinzelte Normoblasten, viel Hämosiderin in den Leber- und Sternzellen. Lymphknoten: Hämosiderin in den retik. Zellen. Einige eos. Myelo- und Leukozyten in dem Sinus.
7	Brüning und Fischer. Med. Klinik 1925, Nr. 1.	H., Reinhold, 8 Monate. Krankheitsdauer: 4 Monate.	Hgbl. 22,5%, Erythro. 1652000, Leuko. 14500, F.-I. 0,7. Polychromasie, Aniso- und Poikilozytose. Basophile Tüpfelung. Normo- und Megaloblasten (6 auf 300 Zellen). Polyn. 14%, Lympho. 76% (3% große, 73% kleine), Eos. $1^2/_3$%, Mononukl. $5^2/_3$%, Türksche Reizformen $^2/_3$%, Myelozyten 2%, Mastzellen 0%	Hochgradige Anämie. Ekchymosen am Perikard. Hochgradige Hämosiderose. Verfettung des Herzmuskels. Lungenödem und beginnende Pneumonie im rechten Unterlappen. Milztumor. Geringer Grad von Rhachitis. Rotes Knochenmark.	Knochenmark: weniger Hämosiderin, mehr Myelozyten und Myeloblasten als bei Fall 6. Leber enthält noch zahlreiche Blutbildungsherde. Myeloische Metaplasie in Milz und Lymphknoten noch ausgedehnter.
8	Stettner. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, 1925.	B., Lydia, 10 Monate. Krankheitsdauer: 3 Monate. 7 Monate Ziegenmilchernährung.	—	Hochgradige Anämie. Rotes Knochenmark. Subpleurale Blutungen. Geringe Fettdegeneration des Herzens. Ödem der Haut. Hydrothorax.	Leber: starke Verfettung der Leberzellen; nichts von myeloischen Elementen. Milz: starke Stauung, zahlreiche Follikel. Vielfach große eosinrote Zellen zu sehen, offenbar mit phagozytierten Erythroz. Das gleiche in den Alveolärräumen der Lunge. Knochenmark fehlt.

Nr.	Autor	Name, Alter, Krankheitsdauer	Blutbefund	Sektionsbefund	Mikroskopischer Befund
9	Stettner. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, 1925.	V., Betty, 12 Monate. Krankheitsdauer: 3 Monate. 7 Monate Ziegenmilchernährung.	—	Hochgradige Anämie. Multiple punktförmige Hautblutungen. Subepikardiale Blutungen. Pachymeningitis hämorrhagica interna. Floride Rhachitis der Rippen und Extremitäten. Milztumor. Lebervergrößerung. Generalisierte Vergrößerung der lymphatischen Apparate. Rotes Knochenmark. Otitis purulenta beiderseits.	Knochenmark: große Zahl eosinophile Granulozyten (20 %), stellenweise die Hälfte der vorhandenen Zellen. Reines Zellmark. Kerne groß, hell, bläschenförmig, nur selten polymorph. Wenig hämoglobin- und kernhaltige Erythrozytenvorstufen. Riesenzellen nicht zahlreich. Eisenpigment negativ. Leber: in allen Kapillaren große, helle, indifferente Zellen, daneben Lymphozyten, kernhaltige rote und polymorphkernige. In der Glissonschen Kapsel vermehrte Zellen, besonders Eosinophile. Außerdem viel Hämosiderin in den Leberzellen. Nicht sicher, ob autochthone Blutbildungsherde oder eingeschwemmte Zellen vorliegen. Lymphknoten: alle Bestandteile des weißen Blutbildes, besonders Eosinophile; auch viel Erythrozyten. Diese zuweilen von Endothelien phagozytiert. Milz: Trabekel verdickt, Follikel sehr spärlich. Zahlreiche kleine, scharf begrenzte Blutungsherde. Deutliche myeloische Metaplasie, große helle Zellen, bläschenförmiger Kern; viel Eosinophile. Sinusendothelien vermehrt. Polymorphkernige Leukozyten selten.

Nr.	Autor	Name, Alter, Krankheitsdauer	Blutbefund	Sektionsbefund	Mikroskopischer Befund
10	Grävinghoff und Neuhaus. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 40, 1928.	M. H. Nr. 621/27. Krankheitsdauer: 2 Monate. 7 Monate Ziegenmilchmischung mit Wasser	Aufnahmebefund: Hgbl. 14%, Erythro. 1 320 000, F.-I. 0,55, Leuko. 12 700, Bas. 1%, Eos. 1%, Myelo. 0%, Jug. 2%, Stabk. 2%, Segm. 10%, Lympho. 83%, Mono. 1%. Starke Anisozytose, Poikilozytose, hyperchrome Megalozyten (2 Normoblasten und 2 Megaloblasten auf 200 Zellen). Thrombozyten 170000.	Sehr starke Anämie. Rhachitis des Schädels, der Rippen und Röhrenknochen. Paravertebrale Pneumonie. Petechiale Blutungen in Pleura und Epikard. Rotes Knochenmark. Milztumor, derb, dunkelrot. Keine Lymphknotenschwellungen.	Knochenmark: reines Zellmark. 60—70% aller Zellen vertreten die rote Reihe. Starke Erythropoese mit megaloblatischem Typ. Myeloisches System zurücktretend, Vorwiegen der Neutrophilen. Kein Eisen. Starke Rhachitis, geringe Markfibrose, aber kein Möller-Barlow. Milz: starke Bindegewebevermehrung an den Trabekeln und im Pulparetikulum. Erythropoetische Herde sehr gering. Keine Phagozytose von roten Blutkörperchen. Spuren von Hämosiderin. Leber: viel Hämosiderin in den Leberzellen, Spuren in den Kupfferschen Sternzellen. Zentrale Läppchenverfettung. Kleine adventitielle Blutbildungsherde. Herz: herdförmige Verfettung.
11	Baar. Abhandl. aus der Kdhk. und ihre Grenzgeb. Heft 16, S. 33, 1927.	Fr., W., 8 Monate. Krankheitsdauer: $1\frac{1}{2}$ Monate.	Hgbl. 22%, Erythro. 1 350 000, F.-I. 0,8, Leuko. 30 100, Segm. 59,5%, Stabk. 4,5%, Monoz. 2%, Lympho. 34%; Anisozytose, Polychromasie, einzelne Normoblasten, Plättchen vermindert. Blutbefund am Tag vor dem Tod: Hgbl. 42%, Erythro. 1 820 000, F.-I. 1,14, Leuko. 12 400, Stabk. 2,5%, Segm. 23,25%, Monoz. 3,75%, Eos. 0%, Lympho. 70,5%. Polychromasie, Keine Normoblasten. Plättchen 80 000.	Konfluierende Bronchopneumonie beiderseits, Exsudat, Pleuritis rechts. Eitrige Tracheobronchitis. Hämorrhagische Glomerulonephritis. Follikuläre Enteritis. Anämie. Milztumor. Parenchymatöse und fettige Degeneration der Organe.	Follikel der Milz groß. Pulpa reich an lymphoiden Zellen. Rundzelleninfiltrate in Leber und Nieren. Sonstige Angaben fehlen.

Das Gesamtbild meines ersten Falles vervollständigt sich mit dem mikroskopischen Befund.

Die *Leber* zeigt ein sehr deutliches Hervortreten auch der feineren Septen der Glissonschen Kapsel, so daß die Grenzen der einzelnen Lobuli sich sehr gut hervorheben. Die Leberkapillaren sind leicht gestaut. In den peripher gelegenen Zellen findet sich eine in mäßigen Grenzen bleibende infiltrative großtropfige Verfettung. In einigen der Zentralvene nahe gelegenen Leberzellen liegt ein feinkörniges braunes Pigment, welches keine Eisenreaktion gibt (Lipofuszin). Überhaupt ist die *Eisenreaktion* an allen Zellen, sowohl den Leberzellen, wie den Kupfferschen Sternzellen völlig *negativ*. Die Kupfferschen Sternzellen sind vielfach ganz schmal und dünn mit dunklen spindeligen Kernen. Sehr reichlich sind jedoch auch Sternzellen von sehr großem Ausmaße zu finden mit hellen blasigen Kernen und breitem Protoplasma, dessen zipfelige Ausläufer sich ziemlich weit über mehrere Leberzellen und Kapillarverzweigungen hin erstrecken. Hier und da sind Mitosen in den Endothelien zu sehen. Auch sind einige Riesenzellen mit mehreren Kernen und großem Protoplasma (siehe *Stettner* Fall 9) vorhanden. Die Erythrozyten sind sämtlich schlecht erhalten und lassen keine Differenzierung mehr zu. Normoblasten sind nur höchst selten mit Sicherheit nachzuweisen. Die Füllung der Kapillaren mit weißen Blutelementen ist nicht besonders groß, sie zwingt im Verein mit dem Verhalten der Gefäßwandzellen jedenfalls nicht zu der Annahme, daß in der Leber eine Neubildung myeloischer Elemente stattgefunden hätte. Vorwiegend finden sich Leukozyten, darunter vereinzelte Eosinophile, selten ein Myelozyt oder Myeloblast. Mehrfach sind große protoplasmareiche Zellen mit bläschenförmigem hellem Kern frei im Lumen zu finden, die ihre Herkunft wohl von den Endothelien haben.

Die *Milz* zeigt sich histologisch in keiner Weise verändert. Die Follikel sind nicht sehr groß, an Zahl ebenfalls gering. Die venösen Bluträume in der Pulpa sind ziemlich reichlich mit Blut gefüllt, dessen qualitative Zusammensetzung keine Besonderheiten auffinden läßt. Kernhaltige Erythrozyten konnten nicht gefunden werden. Am Verhalten der Sinusendothelien, Pulpazellen und Retikulumzellen ist nichts Verändertes zu finden. Das gröbere und feinere Fasergerüst der Milzpulpa ist frei von Veränderungen. Am Gesamtbild fällt nur ein ziemlicher Reichtum von eosinophilen Zellen, vorwiegend Leukozyten, jedoch auch mehrfach *Myelozyten* auf, der sich an Zahl bei Vergrößerung 312 und einer Schnittdicke von ca. 10 μ auf 6—8, oft bis 10 *Eosinophile* in einem Gesichtsfeld beläuft, und zwar liegen dieselben fast vorwiegend im Gewebe, zwischen anderen Zellen verstreut, während man in der freien Blutbahn wesentlich weniger davon findet. Die *Eisenreaktion* verläuft völlig *negativ*: nirgends kann eine Spur von eisenhaltigem Pigment nachgewiesen werden.

Die *Niere* zeigt eine nicht unerhebliche trübe Schwellung der gewundenen Harnkanälchen. Fett ist in den Epithelien der letzteren nur in sehr geringen Mengen, vornehmlich aber in stark geschädigten Zellen vorhanden. Die Berliner-Blau-Reaktion ist völlig negativ.

In der *Lunge* finden sich an einigen wenigen Stellen ganz kleine bronchopneumonische, besonders subpleural gelegene Herdchen. Eisen nirgends nachzuweisen. Unter den *roten Blutzellen* treten zuweilen noch *kernhaltige* Elemente auf, im ganzen jedoch äußerst selten. *Eosinophile* Leukozyten können in ebenfalls vermehrter Zahl wieder beobachtet werden, jedoch nicht so zahl-

reich wie in den bisher beschriebenen Organen. Sie treten sowohl im strömenden Blut, wie auch in den etwas breiten interalveolären Septen auf.

Am Herzen ist eine teils diffuse, teils herdförmige Verfettung, höchst feinkörnig in den Muskelfasern zu erkennen. Der Fettgehalt der Nebennieren ist etwas spärlich; nur noch in den peripheren Partien der Rinde etwas reichlicher. Die Doppelbrechung ist positiv. Sonst findet sich an Rinde und Mark nichts Auffälliges.

An verschiedenen untersuchten *Lymphknoten* kann man keine wesentlichen Veränderungen bemerken. *Eosinophile* Leukozyten finden sich auch hier wieder des öfteren im Gewebe, die einzelnen Keimzentren treten deutlich hervor, in ihren innersten Bezirken wird das Gewebe auffallend locker und großzellig.

Den unter allem am auffälligsten Befund kann man am *Knochenmark* erheben. Am besten wird dies offenbar, wenn man das Knochenmark eines gesunden gleichalterigen Kindes zum Vergleich benutzt. Findet sich hier eine Zusammenordnung verschiedenster, zum Normalbild des Knochenmarkes gehörender Zellen, so fällt bei dem Knochenmark unseres Falles sofort eine ganz eigentümliche Eintönigkeit des Bildes auf. Es handelt sich um ein reines Zellmark ohne Fettzellenbeimischung. An den Knochenbälkchen läßt sich nichts Besonderes feststellen. Die *hauptsächlichsten Veränderungen* erstrecken sich auf das *weiße Blutbild*, während an der Erythropoese auffällt, daß *kernhaltige rote Blutkörper* so gut wie vollkommen *fehlen.* Die größte Anzahl aller Zellen aber besteht aus sehr protoplasmareichen, großkernigen Elementen, deren Zellränder oft dicht aneinander liegen, so daß es zuweilen zu größeren Zellkomplexen kommt. Der Kern dieser Zellen ist sehr groß, rundlich, jedoch zumeist unregelmäßig von einer scharfgezeichneten Kernmembran begrenzt; sein Chromatin ist netzförmig und in feineren Körnchen verteilt, so daß der Kern im ganzen sehr hell ist. Nicht selten werden Mitosen an diesen Kernen beobachtet. Das Protoplasma ist häufig nicht ganz homogen, sondern von feinen, aber unscharfen Körnelungen durchsetzt oder auch etwas vakuolenhaltig, wobei sehr zu bedenken bleibt, ob es sich hierbei nicht um Fixierungseffekte handelt, denn von wirklicher Granulierung ist nur die eosinophile zu finden; zwar sind fertige eosinophile Leukozyten sehr selten anzutreffen, dagegen ganz auffallend *reichlich eosinophil gekörnte Zellen* vom eben beschriebenen Typus. Ihre Zahl ist an manchen Stellen so groß, daß sie ein Drittel bis zur Hälfte aller vorhandenen Zellen ausmacht. Die Oxydasereaktion ist auch nur an diesen Zellen positiv; im übrigen ist sie als quantitativ vermindert zu betrachten. Knochenmarksriesenzellen sind nur selten, im Gegensatz zu Vergleichspräparaten normaler Fälle. (Taf. I, Abb. 1.)

Überblicken wir zusammenfassend das mikroskopische Bild, so fallen hauptsächlich Veränderungen am Knochenmark ins Auge; wir sehen ein Darniederliegen der Erythropoese, daneben ein starkes Hervortreten der myeloischen Reihe. Die hier vorhandenen Zellen müssen nach ihrem Verhalten bei der Oxydasereaktion und dem Vergleich mit den eosinophil gekörnten Zellen als Vorstufen der Leukozyten gedeutet werden, die, stark vermehrt vorhanden, die fertig ausgebildeten Formen in auffallender Weise vermissen lassen. Besonders tritt die starke Eosino-

philie des Knochenmarkes hervor. Das gleiche findet sich in der Milz, während die Leber bis auf eine Vermehrungs- und Vergrößerungstendenz der Kupfferschen Sternzellen unverändert erscheint. Auch hier wie in der Lunge sind Eosinophile wieder vermehrt zu sehen. Nennenswerte Eisenablagerungen werden überall vermißt. Die Rhachitis ist nicht sehr bedeutend, die terminalen kleinen Bronchopneumonien ohne Besonderheiten. Die Lymphknoten sind frei von Veränderungen.

Zu dem beschriebenen Fall gesellte sich kurz nach dessen Verarbeitung noch ein zweiter von Ziegenmilchanämie mit tödlichem Ausgang. Hier handelte es sich um ein 10 Monate altes Kind, welches vom 3. Monat ab mit Ziegen*voll*milch ernährt worden war. Das Kind kam wenige Stunden vor seinem Tode in schwerstem Zustande zur Aufnahme in das städtische Säuglingsheim.

Außer schwerster Anämie bestand schwerer Kollaps, Nasenflügelatmen und kaum fühlbarer Puls, lautes Bronchialatmen und pleuritisches Reiben über den Lungen, Temperatur 35,5. 10 Stunden nach der am späten Abend erfolgten Aufnahme trat der Exitus ein, so daß weitere klinische Daten, insbesondere ein Blutstatus nicht vorliegen. Derselbe war auch infolge der erst 26 Stunden post mortem erfolgten Sektion nicht mehr möglich. Diese wurde am 5. 1. 1928 von mir vorgenommen und hatte folgendes Ergebnis:

St., Gg., 10 Monate, Friedhof-Sektion Nr. 1, 1928. Klinische Diagnose: Ziegenmilchanämie. Chronische Pneumonie oder Tuberkulose?

Für sein Alter entsprechend großer, aber im Ernährungszustand stark reduzierter Knabe. Die Farbe der Haut auffallend blaß, an der äußeren Haut nichts von Blutungen zu finden. Bei äußerer Betrachtung keine Anzeichen von Rhachitis. Keine Veränderungen am Schädeldach. Die Dura glatt und glänzend, die Subarachnoidalräume hochgradig mit seröser Flüssigkeit gefüllt, die Hirnsubstanz außerordentlich feucht aber frei von irgendwelchen Herden, nirgends Blutungen. Sämtliche venösen Sinus frei. — An den Halsorganen außer starker Blässe keine Besonderheiten. Der Drüsenkörper der Thymus sehr klein, das Herz dagegen auffällig groß. Im Herzbeutel vermehrte, aber klare Flüssigkeit. Beide Herzkammern stark erweitert: an den Klappen jedoch keine Veränderungen. In den Pleurahöhlen keine Flüssigkeit. Der Unterlappen der linken Lunge sehr fest und schwer, die Pleura mit einem fibrinösen Überzug bedeckt. Der Oberlappen ist gut blut- und lufthaltig und hat eine glatte, glänzende Pleura. Auf der Schnittfläche ist der Unterlappen in ganzer Ausdehnung durchsetzt von einer grauroten Infiltration und vollkommen luftleer. Die Schleimhaut der Bronchialzweige ist leicht gerötet. Der rechte Unterlappen hat glatte Pleura, ist klein und derb, an vielen Stellen luftleer, von zäher Konsistenz. Oberlappen gut blut- und lufthaltig. Der Bronchialbaum von geröteter Schleimhaut ausgekleidet und im Unterlappen vielfach erweitert. Die Milz ist nicht vergrößert: die Pulpa enthält zahlreiche, deutlich hervortretende Follikel, hat feste Konsistenz und rostbraune Farbe.

Die Oberfläche der Leber ist glatt, das Organ in seiner Größe entsprechend, die Schnittfläche läßt eine deutliche azinöse Zeichnung vermissen. Das aus der Leber fließende Blut auffallend hellrot und dünn. Die Nieren haben ausgesprochene Renkulusfurchung, die Ober- und Schnittfläche auffällig blaß, keine Harnsäureinfarkte, keine Konkremente im Nierenbecken. Harnblase, Genitalien o. B. Die Nebennieren klein und dünn, aber die Rinde hat deutlichen Lipoidgehalt. Die mesenterialen Lymphknoten sind nicht vergrößert. Auch die Schleimhaut des Magens und Darmkanals ist auffällig blaß. Keine Blutungen. Sowohl an der Knorpelknochengrenze der Rippen wie der des Femur tritt die Knorpelwucherungszone in Form eines ziemlich breiten, grauen, glasig-hyalinen Streifens hervor, wobei ein Verkalkungsstreifen gänzlich vermißt wird. Das Knochenmark der Rippen, Wirbel, Sternum und des Femur ist hellrot, stark glänzend, aber von guter Konsistenz.

Auf Grund des vorliegenden Befundes wurde folgende Diagnose gestellt: Hochgradige Anämie aller Organe, ganz frische Rhachitis, rotes Knochenmark. Kruppöse Pneumonie und Pleuritis des rechten Unterlappens, chronische Pneumonie mit diffusen Bronchiektasen im linken Unterlappen.

Die mikroskopische Untersuchung hatte folgendes Ergebnis:

Leber: Bei wenig deutlicher Läppchenzeichnung findet sich eine kräftige Stauung. In vielen, stets azinoperipher gelegenen Leberzellen findet sich ein dunkelbraunes, sehr feinkörniges Pigment, teils nur in Einzelkörnchen, teils in Konglomeraten gelagert, welches *positive Eisenreaktion* gibt. Die Kupfferschen Sternzellen erscheinen weder vergrößert, noch enthalten sie Pigment. Fett nirgends nachzuweisen; das intravasale Blut läßt infolge starker Veränderung keine Beobachtung mehr zu.

Milz: An der Milzstruktur sind Besonderheiten nicht nachzuweisen. Zahlreiche Follikel von gleichmäßigem Bau sind zu sehen; die dazwischenliegende Pulpa ist locker, die Sinus sehr weit, von großen *Endothelien* begrenzt; in diesen, sowie auch in den *Pulpazellen sehr viel Hämosiderinpigment.* Das Fasergerüst der Pulpa ist sehr dicht, die *Fasern* selbst aber *nicht verdickt.* Myeloische oder Blutbildungsherde sind nicht nachzuweisen. Polynukleäre Leukozyten findet man nur vereinzelt. Dagegen ergibt die Oxydasereaktion doch das Vorhandensein einer ganzen Reihe von oxydasepositiven Zellen, die in der Pulpa allenthalben verstreut liegen. Die Follikel sind frei davon. Diese Zellen sind im Protoplasma größer als Leukozyten, groß- und hellkernig, zuweilen eosinophil granuliert, müssen also für *Myelozyten* gelten. Eine besonders gehäufte Lagerung oder besondere Beziehungen zu Gefäßen sind nicht nachweisbar. Die Giemsafärbung gibt noch eine Besonderheit an den Lymphozyten der Follikel zu erkennen. In vielen von diesen liegt an einer Seite des Protoplasmas eine sich sichelförmig um den Kern lagernde, ganz feinkörnige und sehr dichte Granulierung von blauer Farbe. Oxydasereaktion wie oben erwähnt negativ. (Die Deutung dieses Befundes stößt auf Schwierigkeiten. Azurgranula von roter Farbe werden an Lymphozyten beobachtet. Die Blaufärbung dieser Granula ist zunächst nicht zu erklären.)

Lymphknoten: Von diesen wurden aus verschiedenen Regionen mehrere größere und kleinere Lymphknoten untersucht. In der Mehrzahl derselben findet sich eine wechselnd starke, teils diffuse, teils ausgesprochen herdförmig

verteilte *myeloische Umwandlung* im lymphatischen Gewebe. In den Randgebieten der Lymphknoten sind zahlreiche, gut ausgebildete Solitärfollikel erkennbar: die Gesamtstruktur ist an den meisten Lymphknoten sehr locker, viele weite Sinus sind zu sehen. An häufigen Stellen treten nun die Lymphozyten im Gesamtbild zugunsten von großkernigen und protoplasmareichen, zuweilen eosinophil gekörnten Zellen zurück, die mit Vorliebe um kapilläre und größere Gefäße, besonders Venen gelagert sind. Die hellen, runden bis ovalen Kerne dieser Zellen sind von scharfer Kernmembran umgeben und enthalten ein feinkörniges lockeres Chromatin. Die Mehrzahl von diesen Zellen ergibt eine deutliche, mitunter sehr kräftige, positive Oxydasereaktion. Gleiche Zellen mit positiver Oxydasereaktion sind auch in Scheiden größerer Venen der Lymphknotenkapsel, in einer Nervenscheide und in Lymphbahnen und Lymphsinus zu sehen. Ihrem Verhalten nach müssen sie für Myelozyten gehalten werden und sie sind im ganzen eigentlich zahlreicher zu finden als die bei dieser myeloischen Metaplasie auch allenthalben auftretenden gelapptkernigen Leukozyten.

Daneben finden sich noch vermehrte histiozytäre Zellelemente, große protoplasmareiche hellkernige Zellen, ohne Granulierung, ohne Oxydasereaktion, sowie ganz vereinzelt liegende kleine Gruppen von Plasmazellen. Bei der Oxydasereaktion kann man hinsichtlich der Verteilung der positiven Zellen beobachten, daß sowohl die Follikel, wie die perifollikulären Zonen stets frei von diesen bleiben. Eigentümlich erscheint auch die perivaskuläre Anhäufung (oder Bildung?) von myeloischen Zellen. In einigen Schnitten läßt sich auch in den Sinus Blut sowie *Hämosiderin* in den Endothelien nachweisen.

Knochenmark: Das Zellbild des Knochenmarkes steht demjenigen des ersten Falles nahe, wenn auch die Veränderungen nicht so hochgradig und so deutlich sind wie dort. Die auffällige *Eosinophilie* ist hier *nicht vorhanden*, der Vergleich mit normalem Knochenmark einer ähnlichen Alterstufe ergibt nur selten erhöhte Zahlenwerte. — Dagegen ist die Gleichartigkeit der beiden Ziegenmilchfälle gegenüber dem normalen Knochenmark ohne weiteres deutlich. Wenn auch nicht so stark wie in Fall I, so überwiegen doch auch hier wiederum die großen, nicht gelappten Zellelemente und fertige Leukozyten sind in der Minderzahl vorhanden. Auch kleine dunkle lymphozytäre Zellen sind selten. Dadurch bekommt auch dieses Knochenmarksbild eine gewisse Einförmigkeit. Die Knochenmarksriesenzellen sind in entsprechender Anzahl zu finden. Sie unterscheiden sich etwas von denen des Fall I, ihre Kerne sind sehr dunkel, schmal und liegen in dichten undurchsichtigen Haufen aufeinander. Die Erythropoese erscheint nicht sehr stark. Kernhaltige, rote Blutkörperchen sind nur in spärlicher Zahl zu beobachten. An einer aus der Spongiosa ausgepreßten Knochenmarksprobe konnte die größte Zahl aller Knochenmarkszellen als oxydasepositiv erkannt werden. Dazwischen liegen negative, viel kleinere Zellen mit dunklen, runden Kernen. Nach meinen an diesen Fällen angestellten Versuchen schädigt eine, wenn auch noch so schonend vorgenommene Entkalkung mit Ameisensäure die Oxydasereaktion in weitgehendster Weise, oft bis zum völligen Verschwinden, so daß die Untersuchung nur an ausgepreßtem und in Gelatine eingebettetem Mark möglich ist. Diese Vorsichtsmaßregel war in Fall I noch nicht eingehalten worden; leider stand mir später kein Material mehr für diese Art der Untersuchung zur Verfügung, so daß der Befund über die Oxydasereaktion am Knochenmark des Falles I nur mit dieser Einschränkung zu werten ist. (Taf. I, Abb. 2.)

An den übrigen Organen konnte die histologische Untersuchung nichts für den Fall Wesentliches auffinden.

Zusammengefaßt ergibt die histologische Betrachtung dieses zweiten Falles ein dem ersten sehr ähnliches Bild; beachtlich ist die deutliche myeloische Umwandlung in den Lymphknoten, während Leber und Milz sich an derselben nicht beteiligen. Im Knochenmark herrschen wieder die unreifen Zellen vor, eine Vermehrung der Eosinophilen wird vermißt.

Der folgende *dritte Fall,* der im Anschluß an die beiden zuvor beschriebenen bei uns zur Beobachtung kam, bedarf einiger einschränkender Bemerkungen zu seiner Beurteilung, ja, er läßt die Frage auftreten, ob überhaupt die Ziegenmilch an dem Auftreten der Anämie ursächlich beteiligt ist. Er mag vielleicht für die Beurteilung der ganzen Verhältnisse von gewissem Wert sein, denn es findet sich eine 3 Monate lange *Ziegenmilchernährung in der Anamnese;* das Kind zeigt aber bei der wegen Ekzemen erfolgten *Klinikaufnahme noch keine Anämie* (wenigstens dem Aspekt nach beurteilt, ein Blutbild liegt im Aufnahmebefund nicht vor). Nun entwickelt sich erst im Laufe von 20 Tagen während des Klinikaufenthalts unter dem Eindruck einer fortschreitenden Pyodermie, Bronchitis und Bronchopneumonie eine Anämie und es ist zu erwägen, inwieweit die Ziegenmilch hier als anämieerzeugende bzw. -vorbereitende Komponente in Frage kommt.

Das Kind (H., Frieda), geb. am 8. 12. 1927, kam im Alter von 6 Monaten (8. 6. 1928) in die Würzburger Universitäts-Kinderklinik. Familienanamnese ohne Belang. Geburtsgewicht 2500 g. Ernährung 3 Monate lang Muttermilch; von da ab als Zusatzernährung eine Flasche Ziegenmilch-Schleimmischung 1:1. Mit 4½ Monaten *reine Ziegenmilch unverdünnt* mit Zucker, als Zusatznahrung *Zwiebackbrei* mit *Ziegenmilch.* Mit 2 Monaten stellte sich eine *sich öfter wiederholende Bronchitis* ein. Impfung mit 5 Monaten. Seit dem vierten Monate leidet das Kind an Ausschlag im Gesicht, Gewichtsstillstand, hartem Stuhl, trübem Urin. Appetitlosigkeit.

Bei der Aufnahme ist das Kind in gutem Ernährungs- und Kräftezustand, munter und macht keinen schwerkranken Eindruck; im Gesicht und am Rücken ausgedehnte, teils nässende, teils trockene Ekzeme. Keine Epiphysenauftreibung, Rosenkranz angedeutet, am Schädel beiderseits eine fünfmarkstückgroße Kraniotabes. Große Fontanelle 3:2 cm. Die supraklavikularen und Leistenlymphknoten sind ganz leicht vergrößert. Mund, Rachen o. B. Schleimiger Nasenausfluß. Im Urin geringe Eiweißtrübung. Zucker negativ, Sediment o. B. Während der nächsten 8 Tage schreitet unter Zinkölbehandlung die Heilung des Ekzems gut voran. Außerdem wird Vigantol verabreicht. Nach 8 Tagen tritt Fieber (39°) und über beiden Lungen fein- und mittelblasiges Rasselgeräusch auf. Häufig Dyspnöen. Nach weiteren 8 Tagen wird

röntgenologisch Bronchopneumonie der rechten Lunge festgestellt. Am 28. 6. Inzision einer dreimarkstückgroßen Phlegmone am Rücken. Eitriger Schnupfen. Gewichtsabnahme (4800 g), auffällige Anämie.

Blutbild: Hgbl. 40%, Erythro. 2,70 Millionen, Leuko. 25000, Färbe-Index: 0,74, Basophile 0, Eos. 0, Myel. 0, Jugend 1/2%, Stabkern. 2 1/2%, Segmentkern. 85 1/2%, Lympho. 10 1/2%, Mono. 1%.

Der Gewichtssturz schreitet weiter, dauernd erhöhte Temperaturen von wechselnder Höhe, bronchitische Geräusche. Anfallsweise Husten. Keuchhustenverdacht. Erschreckende Blässe der Haut, Ödem an Gesicht, Händen und Füßen. Unter starker Dyspnoe und Zyanose tritt am 8. 7. 1928 der Exitus ein.

Die Obduktion wurde am 9. 7. 1928 im Pathologischen Institut vorgenommen (Obduzent: Dr. *Heintz*). H., F., 7 Monate.

Klinische Diagnose: Pertussis, Bronchopneumonie, Anämie (Ziegenmilch), Pyodermie.

Körperlänge 63 cm, Körpergewicht 4200 g.

Schlecht entwickeltes Kind mit blasser, fast grauer Hautfarbe. Keine Hautblutungen. Auf der Haut des Rückens und Hinterkopfes nässende Ekzemflecken, teilweise aber auch abgeheilt. Hinterkopf abgeplattet, aber fest. Dura mit dem Schädeldach verwachsen, auf der Innenseite einige streifige, frische, blutige Auflagerungen. In den Sinus flüssiges Blut, keine Thromben. Die weichen Häute und Hirnsubstanz sehr feucht. In der weißen Substanz des Groß- und Kleinhirns diffus verteilte frische punktförmige Blutungen, besonders stark und gehäuft zu beiden Seiten der hinteren Pole des Zentrums semiovale, hier in kirschgroßer Ausdehnung ganz dicht liegend (Purpura cerebri). — Die Knorpelknochengrenze, besonders der unteren Rippen, ziemlich stark aufgetrieben; auf dem Durchschnitt eine ganz unregelmäßige Knorpelwucherungszone zu finden, von der teilweise lange Knorpelzungen tief in eine ziemlich breite Osteoidschicht hineinragen. In dieser Osteoidschicht sind an verschiedenen Stellen deutliche frische Kalkeinlagerungen zu finden. Am aufgesägten Humerus eine deutliche, 2 mm breite, gelbliche Verkalkungszone. — An den Halsorganen keine Veränderungen. Die Schleimhaut der Trachea mäßig gerötet. Thymusdrüse sehr klein. In dem prall gefüllten Herzbeutel 40 ccm klarer, seröser Flüssigkeit. Am Herzen nichts Krankhaftes. Das Herzblut sehr hell, wässerig. Foramen ovale offen. Beide Lungen sind stark gebläht; die vorliegenden Partien fast weiß. In den abhängigen Partien sind die Lungen fest und steif, tiefrot, von konfluierenden bronchopneumonischen Herden vollkommen durchsetzt. Die viszerale und parietale Pleura ist beiderseits matt und trüb, besonders an der viszeralen Fläche mit fibrinös-eitrigen Auflagerungen bedeckt. In beiden Pleurahöhlen etwas trübe Flüssigkeit. In den Bronchien beiderseits viel eitriger Schleim; die Schleimhäute stark gerötet. — Bauchsitus und Serosa ohne Besonderheiten. Der Magen enthält etwas grünlichen Speisebrei. Darmschleimhaut ungeheuer blaß. Die Leber entsprechend groß, Zeichnung undeutlich. Gallenwege, Pankreas o. B. Milz von fester Konsistenz, *nicht* vergrößert. Nieren sehr blaß, desgleichen die Nierenbecken- und Blasenschleimhaut. Nebennieren klein, lipoidarm.

Anatomische Diagnose: Starke Anämie aller Organe. Lokale Purpura cerebri, geringe frische Pachymeningitis haemorrhagica interna. Rhachitis der Rippen. Eitrige Bronchitis. Kon-

fluierende Bronchopneumonie in beiden Unterlappen. Fibrinöse Pleuritis beiderseits.

Die *mikroskopische Untersuchung* dieses Falles erstreckte sich auf Herz, Lunge, Leber, Milz, Knochenmark. Am Herzen nichts Besonderes. In der Lunge ausgedehnte, konfluierende bronchopneumonische Herde. Einige Herzfehlerzellen. In den geraden Nierenkanälchen geringe feinkörnige Fettablagerung. In den gewundenen Kanälchen kein Fett, jedoch trübe Schwellung.

Die *Leber* zeigt chronische Stauung mit Atrophie. Viel Fettinfiltration in der Peripherie. Die *Eisenreaktion* ist *negativ* bis auf einige wenige minimale Hämosiderinkörnchen in verschiedenen Kupfferschen Sternzellen.

In der *Milz* ist eine Strukturveränderung sehr deutlich. Man findet nur sehr wenige Follikel oder nur Reste davon. An den Zentralarterien ist noch eine gute Orientierung möglich und man erkennt, wie die Reste von Follikeln mit ganz unscharfer Begrenzung in die Pulpa übergehen. In dieser geht eine reichliche Blutneubildung vom myeloischen und erythroblastischen Typ vor sich. Viele polynukleäre Leukozyten und ihre Vorstufen finden sich in der Pulpa verteilt, besonders wieder perisinuös und perivaskulär gelagert. Hierdurch kommt die Einengung der Follikel zustande. Daneben ganz regellos angeordnet kleine dunkle Zellhäufchen mit runden, sehr dunklen Kernen, ganz gleich den Blutbildungsherden in der Leber von Neugeborenen. Eisen und Fett ist nicht in den Milzzellen zu finden. Die Oxydasereaktion ist sehr ausgesprochen und stark positiv, und zwar nicht nur an den relativ zahlreichen polynukleären Leukozyten, sondern an vielen einkernigen Zellen, die zu ganz dichten Ringen in den perifollikulären Zonen gehäuft liegen, von hier aus vielfach die Follikel ganz dicht durchdringen, während sie in der Pulpa zwar auch noch sehr zahlreich, aber wesentlich lichter verstreut liegen. Dabei finden sich die Zellen auch sehr zahlreich sowohl in den Gefäßwänden wie deren direkter Umgebung.

Knochenmark: Hier ist, um dies gleich vorweg zu nehmen, die Oxydasereaktion ebenfalls sehr stark positiv. Es finden sich nur wenige kleine Herdchen ohne oxydasepositive Zellen und diese enthalten vorwiegend Erythrozyten; sonst ist der ganze Schnitt infolge der großen Zahl positiver Zellen diffus blau. Im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt ist wiederum ein starkes Überwiegen der großen einkernigen Zellen myelozytärer Natur festzustellen. Die polynukleären Leukozyten sind sehr in der Minderzahl. Besonders *häufig* sind auch hier die *Eosinophilen*. Sie treten in dichten Haufen zusammenliegend auf, während andere Strecken fast völlig frei sind. Die eosinophilen Haufen sind schon mit schwacher Vergrößerung zu erkennen, und man kann in einem Gesichtsfeld bis zu 50 und mehr solcher Zellen zählen. *Kernhaltige Erythrozyten* finden sich allenthalben unter den myeloischen Elementen verteilt, viel zahlreicher als bei den bisher beschriebenen Fällen. Knochenmarksriesenzellen sind an Zahl sehr spärlich, ihre Kerne enthalten ein sehr dunkles, dichtes Chromatin. (Taf. I, Abb. 3.)

Lymphknoten standen für die Untersuchung nicht mehr zur Verfügung.

Faßt man die wesentlichen Punkte dieses Falles zusammen, so ist die Anämie nach vorhergegangener, allerdings recht kräftiger Ziegenmilchernährung ziemlich rasch im Gefolge einer

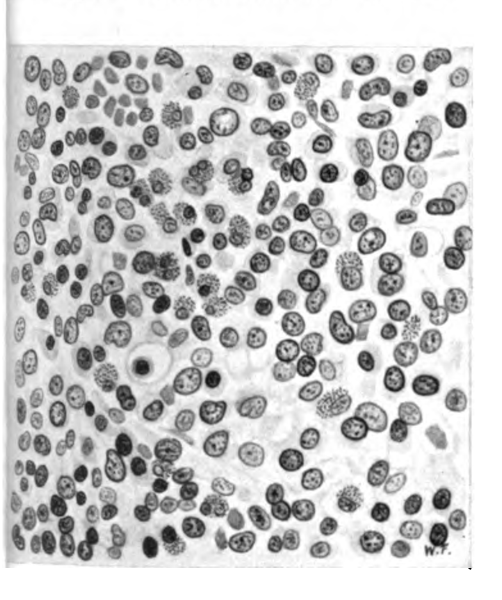


Abb. 1

Fall I. 500fache Vergrößerung

Beliebig ausgewählte Stelle aus dem Knochenmark. Ausgesprochener Mangel an gelapptkernigen Leukozyten. Die granulierten Zellen sind Eosinophile; sie sind hier stark vermehrt.

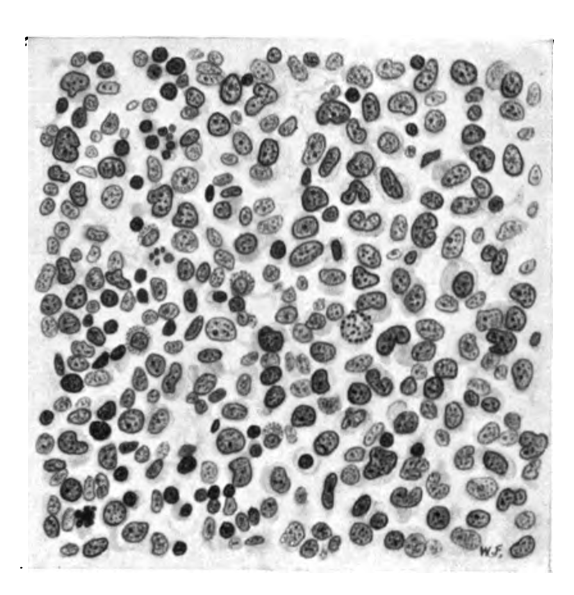


Abb. 2

Fall II. 500fache Vergrößerung

Beliebige Knochenmarkstelle. Gelappte Leukozyten fehlen auch hier fast völlig. Die Eosinophilen sind hier nicht so zahlreich.

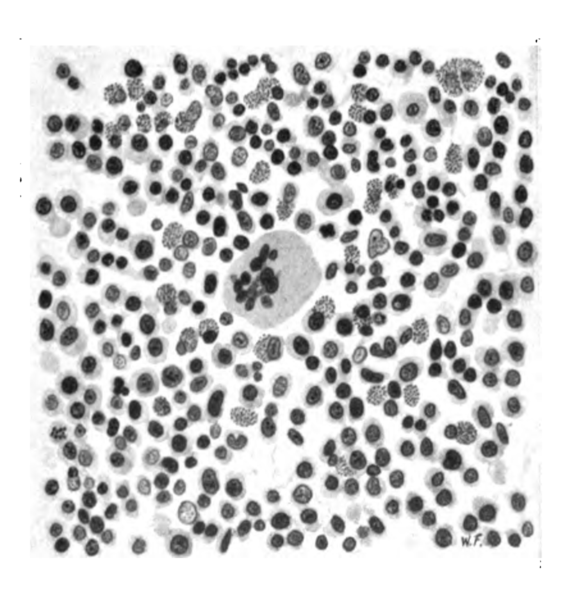


Abb. 3

Fall III. 500fache Vergrößerung

Viele dunkle, aber fast keine gelappten, sondern nur einkernige Zellformen. Sehr reichlich eosinophile Zellen. (Dunkel granuliert.)

Letterer

Verlag von S. Karger in Berlin NW 6

Pyodermie, Bronchitis und Bronchopneumonie unter fortdauernder rascher Verschlechterung eingetreten. Eine hämorrhagische Diathese (Purpura cerebri), eine myeloische und erythroblastische Umwandlung der Milzpulpa und ein Vorherrschen myeloblastischer Zellen im Knochenmark mit herdförmiger, recht starker Eosinophilie sind ihre besonderen Merkmale.

Die endgültige pathogenetische Klärung dieses Falles hinsichtlich der negativen und positiven Bedeutung der Ziegenmilch dürfte wohl, so wünschenswert dies wäre, kaum möglich sein; denn damit tritt die nicht unbedeutende Frage auf, ob die vermutliche anämieerzeugende Schädigung der Ziegenmilchnahrung latent bleiben kann, um erst nach einiger Zeit, wenn die Ziegenmilchnahrung schon nicht mehr verabreicht wird, manifest zu werden. Man könnte mit einem gewissen Recht behaupten, daß diese Anämie lediglich die Folge der verschiedenen Infekte darstellt, denen das Kind in den letzten vier Lebenswochen unterworfen war, und den Infekten scheint als Ursache von Anämie doch eine gewisse ursächliche Bedeutung zuzukommen. Die Ansicht *Baars* ist es ja sogar, daß nicht die Ziegenmilch die anämieerzeugende Komponente darstellt, sondern daß die banalen Infekte des Kindesalters, allerdings gepaart mit einer gleichzeitigen Unterernährung, verantwortlich sind. Eine Unterernährung ist nun weder während der Ziegenmilchfütterungsperiode aus der Anamnese zu ersehen und scheidet selbstverständlich auch während des Klinikaufenthalts aus; es müßten also nur die Pyodermien im Verein mit der Bronchitis und Bronchopneumonie im Verlaufe von knapp 2 Wochen ein derartig klinisch und pathologisch-anatomisch schweres Anämiebild verursacht haben. Das erscheint wenig glaubhaft, zumal das Kind zunächst in recht gutem Ernährungszustand aufgenommen wurde und die Ekzeme anfänglich gut abheilten.

Kann aber andererseits etwas für die Ziegenmilchschädigung Sprechendes aus dem pathologisch-anatomischen Befund entnommen werden? Wir greifen damit einer Frage vor, die erst nach Abhandlung aller Fälle des Genaueren zu erörtern ist. Dennoch sei hier ein kurzer Hinweis schon gegeben. Wie in allen anderen Fällen eigener und fremder Beobachtung, ist auch im Knochenmark dieses Falles eine *Hemmung der Leukopoese* mit dem Mangel ausgereifter Formen zu sehen, zugleich mit einer nicht geringen *Eosinophilie*. Auch die myelopoetisch gewordene Milzpulpa weist zahlreich Vorstufen von weißen Blut-

körpern auf. Solche Beobachtungen werden in Fällen anderer alimentärer Anämie vermißt *(Kleinschmidt)* und somit rückt der Fall der wahren Ziegenmilchanämie wesentlich näher; kompliziert, aber dadurch beachtenswert, daß eine *Latenz der Anämie* im Kreis des Möglichen erscheint, wobei es dahingestellt bleiben muß, ob diese dann spontan oder erst durch andere Umstände (Infekt!) ausgelöst, manifest werden kann.

Zeitlich an diesen anschließend kam mir noch ein weiterer Fall in die Hand, dessen Beobachtung unter dem Gesichtspunkt fraglicher latenter Ziegenmilchschädigung ebenfalls wichtig erscheint. Hier handelt es sich um ein Kind, das längere Zeit mit Ziegenmilch ernährt wurde, das an Dyspepsie und Bronchopneumonie zugrunde ging, bei dem aber außer einem auf 50 % gesunkenen Hämoglobinstand nichts von Anämie nachzuweisen war. Es mag von Wert sein, den Befund der hämopoetischen Organe dieses Falles mit den übrigen zu vergleichen.

Das 6½ Monate alte Kind Sch. wurde 3 Tage vor seinem Tode der Klinik wegen schwerer Dyspepsie zugewiesen. Es war 3 Monate mit Muttermilch ernährt, von da an Ziegenmilch-Wassermischung 1:1 mit Zuckerzusatz, später zwei Drittel Ziegenmilch, 500 g pro die (also eine auch quantitativ unzureichende Menge). Die Ziegenmilchfütterung dauerte 3½ Monate an. Es besteht seit längerer Zeit trockener Husten, seit 3 Tagen starker Durchfall. Hautturgor ist schlecht, Haut graublaß, Leber, Milz, Lymphknoten nicht vergrößert, keine Rhachitis, Fontanellen weit offen. Lautes systolisches Geräusch über dem Herzen, teilweise Bronchialatmen über den Lungen.

Blutbild: Hgbl.: 50 %, Erythro.: 4,2 Mill., Leufo.: 6000, Färbeindex: 0,59 %, Lympho.: 86 %, Plasmaz.: 2 %, Mono.: 2 %, Segm.: 8 %, Stabk.: 2 %. Unter zunehmender Verschlechterung trat am 19. 11. 1929 14h der Tod ein.

Klinische Diagnose: Angeborenes Vitium, schwerste Atrophie, Keuchhusten, bronchpneumonische Herde. Die *Sektion* wurde von mir am 10. 11. 1929 vorgenommen. Sie ergab folgenden (gekürzten) Befund:

Sehr stark abgemagertes Kind. Breite Diastase des M. m. recti abdominis.; keine Veränderungen der Halsorgane, keine Lungenverwachsungen. Der Ductus Botalli ist als doppelt stricknadeldicker Strang erhalten, Abgangs- und Einmündungsstelle geschlossen. Im Septum membranaceum ein für einen Bleistift durchgängiger Defekt. Die Herzspitze ist zweigeteilt. Herzmuskel blaß, ohne Verfettung. Im linken Unterlappen zahlreiche bronchopneumonische Herde, desgleichen im rechten Oberlappen. Die Leber hat bei entsprechender Größe eine deutliche Erweiterung der Zentralvenen auf der Schnittfläche. Milz um das Doppelte vergrößert. Pulpa dunkelrot, Follikel nicht vergrößert. Nierenparenchym sehr blaß und trüb. Außer großer Blässe am Gehirn keine Besonderheiten. Keine Schädelrhachitis. Knorpelknochengrenzen der Extremitäten und Rippen glatt. Das Knochenmark am aufgesägten Femur in dessen ganzer Länge zellig und rot. Am Kreuzbein eine Spina bifida occulta. Dura und Pia jedoch geschlossen. Keinerlei Veränderungen am Darmkanal.

Anatomische Diagnose: Bronchopneumonie in beiden Lungen. Septumdefekt und persistierender Ductus Botalli. Spina bifida occulta. Diastase der M. m. recti abdominis. Milztumor. Rotes Knochenmark.

Die mikroskopische Untersuchung von Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten ergab:

Leber: Erweiterte und reichlich blutgefüllte Kapillaren, an deren Wänden die Endothelien sehr deutlich und sehr groß hervortreten; in dem großen Protoplasmakörper sind zuweilen Vakuolen zu sehen; vielfach sind Sternzellen frei, von der Wand abgelöst und abgerundet im Lumen zu finden. Die Fettfärbung ergibt elektive Fettablagerung (mit negativer Doppelbrechung) in den Kupfferschen Sternzellen. Die Leberzellen sind frei. Die Berlinerblaureaktion zeigt eine sehr mäßige Hämosiderose der Leberzellen. In einzelnen Leberzellbalken finden sich kleine Gruppen von Hämosiderinkörnchen. Die Sternzellen sind frei von Eisen. Die Zellen in den Kapillaren setzen sich zusammen aus vielen Monozyten, abgestoßenen Endothelien, Leukozyten, hier und da ein Erythroblast. In den Kupfferschen Sternzellen wird *Phagozytose roter Blutkörper* beobachtet.

Milz: Sehr starke Stauung in den Sinus der Pulpa. Die Follikel entsprechend groß, keine Verbreiterung des trabekulären und retikulären Gerüstes. Sowohl die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, wie die Oxydasereaktion läßt zahlreiche Leukozyten und auch verschiedentlich Myelozyten erkennen, *im Bindegewebe* der *Trabekel* zahlreiche *Eosinophile,* sowie neutrophile *Leuko-* und *Myelozyten.* Die Leukozyten sind in entsprechender Zahl dem Blute in den Sinus beigemischt. Monozyten, Endothelien finden sich nur sehr wenig, Erythroblasten gar nicht. An anderen Stellen treten Leukozyten jedoch auch vermehrt auf, und zwar besonders in den Gefäßscheiden der Trabekelgefäße und, wie oben erwähnt, deren weiterer Umgebung, sowie in den perifollikulären Zonen und zuweilen um die Zentralarterien. Die Eisenreaktion ist vollkommen negativ. Selbst Spuren fehlen.

Mit der Fettfärbung sind eine größere Zahl fettspeichernder Zellen in der Pulpa zu finden; im Serum besteht eine Lipämie, mit zarter Rosafärbung und feinster Scharlachrotgranulierung. Es handelt sich dem Bild der Zellen nach um Retikulumzellen, deren Fettaufnahme sich durch die auch mikroskopisch nachweisbare Lipämie erklärt; diesem letzteren Befund reiht sich zwanglos auch die Fettspeicherung der Kupfferschen Sternzellen ein.

Lymphknoten: Von mehreren Stellen entnommene Lymphknoten zeigen quantitativ verschiedene, qualitativ aber ganz gleichartige *Veränderungen einer sehr kräftigen myeloischen Metaplasie.* Die kleinen Lymphfollikel in den Lymphknoten sind meist zahlreich vorhanden, zwischen ihnen aber ist von Lymphozyten fast nichts mehr zu sehen. Die interfollikulären Gebiete sind wesentlich heller, die durchweg gut gefüllten Blutgefäße treten in ihnen sehr deutlich hervor. Das in diesen enthaltene Blut läßt in seiner Zusammensetzung keine wesentlichen Veränderungen erkennen; insbesondere keine Vermehrung von Leukozyten. Dagegen liegen schon um die kapillären und größeren Blutgefäße sowie in und um die Lymphsinus massenhaft myeloische Zellen in ausgereiften und unausgereiften Stadien. Von Lymphozyten sind dann nur noch einzelne Exemplare, aber nie größere Komplexe zu finden. Die größte Mehrzahl der Zellen besteht aus gelapptkernigen Leukozyten, dann folgen

Myelozyten, einige Plasmazellen kommen hin und wieder vor, Monozyten mit der typischen schmalen Kerneinbuchtung sind relativ selten. Keine Erythroblasten, keine Vermehrung der *Eosinophilen*. Die Oxydasereaktion ergibt, an verschiedenen Lymphknoten angewandt, in großer Zahl myeloische Elemente und bestätigt damit den eben erhobenen Befund; doch ist es auffällig, daß zumeist die einkernigen Elemente stark positive Reaktionen geben, während eine Reihe zweifelsfreier Polynukleärer sich negativ verhalten.

Knochenmark: Zwischen dem Knochenmark der langen Röhrenknochen und dem der Rippen bestehen gewisse Unterschiede, insofern als in letzterem sich viel mehr ausgereifte polynukleäre Formen finden als in ersterem. Doch fehlen sie auch hier nicht, wenn auch die unreifen myeloischen Formen im Röhrenknochen überwiegen. Diese sind oft auf größere Strecken ganz allein vorhanden, dazwischen finden sich Bezirke mit Polynukleären und auch relativ zahlreiche *Erythroblasten*. Die Myelozyten sind alle sehr protoplasmareiche, polygonale Zellen, die oftmals ganz breite, von keinen anderen Elementen unterbrochene Zellrasen bilden. Ganz besonders auffällig sind wiederum die oft massenhaft auftretenden *eosinophilen* Myelozyten und Leukozyten in ausgesprochen herdförmiger Lagerung. Man kann an manchen Stellen bis zu 50 und noch mehr Eosinophile, und zwar vorwiegend Myelozyten, feststellen. Knochenmarksriesenzellen sind nicht besonders zahlreich zu sehen. Die Oxydasereaktion ist überall stark positiv. Fett und Eisen sind nicht nachweisbar.

Im Anschluß an den vorhergegangenen Fall III bekommt diese weitere Beobachtung hinsichtlich der Frage nach einer, längere Zeit vor Ausbruch der eigentlichen Anämie schon latent vorhandenen und anatomisch nachweisbaren Ziegenmilchwirkung ihre besondere Prägung.

Außer einem wiederum etwas gesunkenen Hämoglobinspiegel (50%) besteht im Blutbild eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose trotz der fieberhaften Erkrankung. Auch eine Linksverschiebung wird vermißt; Zeichen, welche auf eine Störung im Nachschub der Leukozyten schließen lassen. — Im hämatopoetischen System erkennt man wiederum eine hier recht deutliche myeloische Reaktion (Lymphknoten, Milz), in bestimmten Teilen des Knochenmarks das Überwiegen der Myelozyten über die ausgereiften Formen mit massenhaften eosinophilen Zellen, dazu Zeichen einer gut erhaltenen Erythroblastik (rotes Knochenmark, zahlreiche Normoblasten). Gleichzeitig aber weisen schon die sideroferen Granula und manche phagozytierte Erythrozyten in den Sternzellen der Leber auf den Untergang gewisser Mengen roter Blutkörperchen hin (Milztumor!). Aber klinisch fehlen die Zeichen der Anämie!

Die anatomischen bzw. histologischen Veränderungen reihen sich, wie man sieht, zwanglos den vorhergehenden Beobachtungen an. Daß eine Dyspepsie und quantitativ unzureichende Ernährung zu Veränderungen dieser Art führen

könnten ist nicht bekannt und kaum anzunehmen. Demzufolge wird man dem Gedanken, daß hier die Ziegenmilch die zunächst noch latent gebliebene Schädigung verursacht hat, einen entsprechend weiten Spielraum geben müssen.

Im Anschluß an die beiden letzten Fälle von Ziegenmilchernährung ohne manifeste klinische Anämiesymptome kam auf der hiesigen Universitäts-Kinderklinik noch ein weiterer Fall unter der Diagnose Ziegenmilchanämie ad exitum, der als fünfter den bisherigen Beobachtungen angereiht werden soll.

Es handelt sich um ein rechtzeitig geborenes normales Kind, das zur Zeit der Einlieferung in die Klinik (18. 12. 1929) 6 Monate alt war. Es wurde *sofort künstlich ernährt,* und zwar in den ersten 8 Wochen mit *Wasser* und *Ziegenmilchmischung* zu *gleichen Teilen, später mit zwei Drittel Ziegenmilch* und ein Drittel Haferschleim. Nach anfänglicher Zunahme verlor das Kind ohne ersichtlichen Grund in den letzten 4 Wochen ein Pfund an Gewicht. Der Übergang zu Buttermehlnahrung in den letzten 14 Tagen blieb ohne die erwartete Besserung.

Bei der Aufnahme ist das Kind in sehr schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand (3640 g). Kein Turgorverlust der stark anämischen Haut, keine Zeichen von Rhachitis. Paravertebral und über dem rechten Ober- und Mittellappen Dämpfung, klingende Rasselgeräusche und stellenweise Bronchialatmen. Puls schwach, Herzaktion stark beschleunigt; systolisches Geräusch an der Spitze. Die Leber steht einen Finger breit über dem Rippenbogen, Milz nicht zu fühlen. Temperatur zwischen 38° und 39°.

Blutbild: Hgbl.: 38%, Erythro.: 2,75 Mill., Leuko.: 17500, Färbeindex: 0,7, Jug. 2%, Stabk. 10%., Segm. 68%, Lympho. 20%.

Da das Hämoglobin in 10 Tagen auf 28% weiter fällt, so werden (28. 12.) 150 ccm väterliches Blut intraperitoneal injiziert. Daraufhin ist bis zum 8. 1. 1930 das Hämoglobin auf 33% angestiegen, während die Erythrozyten weiter auf 1,7 Mill. gefallen sind. Lungenbefund und Temperaturen sind seit der Aufnahme wenig verändert. Am 8. 1. 1930 werden nochmals 115 ccm väterliches Blut intraperitoneal injiziert. An diesem Tage waren kurzdauernde Krämpfe aufgetreten. Die Lumbalpunktion ergibt einen unter erhöhtem Druck stehenden getrübten Liquor mit positivem Pandy und Pneumokokken im Ausstrich. — Am 9. 1. 1930 ist das Hämoglobin auf 35% gestiegen. In der *Haut* sind am 13. 1. mehrfach *Blutungen aufgetreten.* Der Lungenbefund hat sich gebessert, jedoch tritt in den nächsten Tagen eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein, die Krämpfe wiederholen sich, an der Lumbalpunktionsstelle muß ein Abszeß inzidiert werden (Pneumokokken). Der durch Subokzipitalstich entfernte Liquor ist wiederum trüb und pneumokokkenhaltig. Unter weitergreifender Verschlechterung tritt am 20. 1. 1930, 6^{45} der Exitus ein.

Die Sektion wurde am 20. 1. 12^{h} von mir vorgenommen.

F., Alois, 6 Monate, 3750 g, 56 cm.

Für sein Alter entsprechend großes, aber sehr abgemagertes und äußerst blasses Kind. Der stark aufgetriebene Bauch ist prall gespannt. Am Skelett keine Veränderungen zu konstatieren. *Die Haut des Bauches,* insbesondere die

der linken Seite, trägt eine große Zahl stecknadelkopfgroßer und größerer *dunkelroter Blutungen* von unregelmäßiger Form, sehr dichtstehend, aber unregelmäßig verteilt. Beide Fontanellen weit offen, Schädeldach sehr dünn; im Sinus longitudinalis ein das Lumen völlig ausfüllender gemischter Thrombus, welcher der Wand ziemlich fest anhaftet. Die weichen Häute der Konvexität zeigen eine ganz hochgradige eitrige Infiltration, der Eiter sehr dick, seine Farbe grünlichgelb. Bei Herausnahme des Gehirns fließt aus dem Infundibulum eine erhebliche, aber klare Menge von Flüssigkeit. Auch die Hirnbasis zeigt ausgedehnte, eitrige Infiltration der weichen Häute. Die basalen Sinus sind sämtlich frei von Thromben. Die beiden Seitenventrikel kräftig erweitert, in den Hinterhörnern finden sich fibrinös-eitrige Massen. Der Ventrikelliquor ist stark vermehrt, getrübt und von mehrfachen kleinen Fibrin- und Eiterflocken durchsetzt; desgleichen enthält der 3. und 4. Ventrikel Eiter. In der weißen Substanz des Großhirns unter und vor dem Gebiet der Stammganglien beider Seiten findet man eine ausgedehnte Erweichung mit vereinzelten kleinen Blutungen. Geringe und gegen die Umgebung scharf begrenzte Erweichungen finden sich auch auf dem Durchschnitt durch die Stammganglien. Die übrige Hirnsubstanz ist frei von Herden. Die basalen Arterien sind von dichten eitrigen Infiltrationen umgeben. Nach Eröffnung des Duralsackes zeigt auch das Rückenmark eine starke eitrige Infiltration der weichen Häute. Keine Veränderung der Halsorgane. Zervikale Lymphknoten klein, nahezu atrophisch. Thymusdrüse klein, platt und dünn. Bei entsprechender Gesamtgröße zeigt das Herz einen erweiterten Conus pulmonalis. Klappen sämtlich intakt; Muskulatur blaß, frei von Fett. Keinerlei Blutungen am Epi- und Endokard. Im unteren Abschnitt der rechten Pleurahöhle findet sich dickes fibrinös-eitriges, grünlichgelbes Exsudat in reichlicher Menge. Auf der Pleura visceralis und parietalis dichte fibrinös-eitrige Auflagerungen. Das Empyem ist gegen den Oberlappen hin durch Verklebung abgeschlossen. Keine Herde im Lungengewebe. Der Unterlappen fast völlig atelektatisch. Linke Pleurahöhle frei, die Lunge nicht verwachsen, das Gewebe ohne entzündliche Herde. Die Schlingen des Dick- und Dünndarmes sind untereinander und mit der Bauchwand fast alle verklebt; bei Lösung dieser Verklebungen, welche trotz mancher bindegewebiger Stränge fast überall noch leicht gelingt, kommt man auf eine ganze Reihe von abgesackten, mit dunklem, noch flüssigem und wenig verändertem Blut gefüllten Taschen. Nur eine Stelle läßt festere und rostbraun verfärbte Blutmassen erkennen. Die mäßig vergrößerte Milz mißt 8:1,5:4,5 cm. Ihre Kapsel ist glatt, die Pulpa fest und dunkel; die Follikel wenig deutlich. Die Leber mit dem Querkolon weitgehend verklebt. Ihre Kapsel mit einer feinen Lage von geronnenem Blut bedeckt. Azinuszeichnung mäßig deutlich, keine Hämosiderose, keine Verfettung makroskopisch nachzuweisen.

Die Nieren makroskopisch unverändert. Nebennieren lipoidreich. Schleimhaut des Magens, des Dünn- und Dickdarmes frei von Veränderungen. Keine Vergrößerung der mesenterialen Lymphknoten. Die inguinalen Lymphknoten auffallend klein, hell und glasig, die paraaortalen sind dunkelrot gefärbt. Das Wirbel- und Rippenmark ist dunkelrot, im Oberarm und Oberschenkel ist es in gesamter Ausdehnung dunkelblaurot und weich. Die Knorpelknochengrenzen glatt, die Zone des wuchernden Knorpels an den Rippen etwas breit.

Die nähere und weitere Umgebung der Lumbalpunktionsstelle zeigt nach Ablösung der Haut eine ziemlich weitgehende phlegmonöse Ausbreitung von Eiter gleicher Beschaffenheit wie in der Pleurahöhle.

Die bakteriologische Untersuchung ergibt sowohl im Abstrich wie in der Kultur Pneumokokken, die in langen Ketten wachsen. Leider war eine bakteriologische Untersuchung der Bauchhöhle auf Sterilität versäumt worden, jedoch hätte sie wohl 5 Stunden post mortem schon fraglichen Wert besessen.

Anatomische Diagnose: Abgekapseltes Pleuraempyem rechts. Kompressionsatalektase des rechten Unterlappens. Bronchitis und Peribronchitis beiderseits. Pneumokokkenmeningitis externa et interna. Frische enzephalomalazische Herde beiderseits im Stirnhirn und im Stammgangliengebiet. Phlegmone der Rückenmuskulatur (Pneumokokken). Marantische Thrombose im Sinus longitudinalis. *Hämorrhagische Diathese. Rotes Knochenmark.* Starke Anämie der Haut und der Organe. Zustand nach intraperitonealer Bluteingießung vor 23 und vor 12 Tagen. Ausgedehnte Blutresiduen mit peritonitischen Verwachsungen und Verklebungen.

Mikroskopische Untersuchung: Es kamen außer dem hämatopoetischen Apparat mit Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten auch noch Lunge, Herz, Gehirn und Nieren zur Untersuchung. An letzteren fand sich in kurzer Zusammenfassung folgendes: An der Pleura des rechten Unterlappens ist durch fortschreitende Organisation der Auflagerungen die Serosa stark verdickt durch frisches Granulationsgewebe. Die obersten Schichten tragen noch frisches, nicht organisiertes Fibrin. Lungengewebe vollkommen atelektatisch und frei von Entzündungsherden.

Herz: Bei starker Vergrößerung sind im Herzmuskel ganz feine granuläre, unregelmäßig verteilte Fettgranula zu finden.

Niere: Außer trüber Schwellung der tubuli contorti keine Veränderungen. Kein Fett.

Gehirn: In den malacischen Hirnpartien finden sich zahlreiche Fettkörnchenzellen, keine Leukozyten, insbesondere nichts von Abszedierung.

Leber: Wesentliche Veränderungen an der Leber sind nicht zu finden. Es besteht eine deutliche Stauung, die Sternzellen sind sehr groß, enthalten größere und kleinere Vakuolen und feine Pigmentkörnchen. (Fe Reaktion ist negativ.)

In den Leberzellen ebenfalls kleine dunkelbraune Pigmentkörnchen mit positiver Eisenreaktion. Im ganzen aber die Siderose sehr gering. Fett ist keines in der Leber nachzuweisen.

Milz: Die Milz zeigt ebenfalls starke Stauung, die Follikel sind entsprechend zahlreich. Die Pulpa ist auffällig zellarm. Die sehr weiten und prall mit Blut gefüllten Sinus enthalten vielfach abgestoßene Endothelien, die größere Mengen eines braunen Pigments gespeichert haben. Das feinfaserige Retikulum ist nicht vermehrt, wenngleich es infolge der Zellarmut der Pulpa recht deutlich hervortritt. Die erwähnten *Sinusendothelien* geben *kräftige Eisenreaktion,* sonst ist kein Eisen nachzuweisen. Die Scharlachrotfärbung ist ebenso negativ. Die Oxydasereaktion zeigt an bestimmten Stellen eine starke Anhäufung positiver Zellen, und zwar liegen dieselben wiederum besonders um die Follikel herum in dichten Schwärmen in der Pulpa, während deren übrige Teile frei sind, bzw. nicht mehr positive Elemente enthalten als das hier reichlich vorhandene Blut. An dieser lokalen Vermehrung beteiligen sich

sowohl polynukleäre wie myeloblastische Elemente; jedoch fehlen in diesen Schnitten die eosinophil granulierten Zellen fast gänzlich.

Lymphknoten: Von Lymphknoten wurden sowohl die kleinen hellen, wie die paraaortal gefundenen dunkelroten untersucht. Die ersteren (zervikale und mesenteriale) zeigen keinerlei Veränderung ihrer Struktur und des zelligen Aufbaues. — Die Eisenreaktion ist an den hellen Lymphknoten völlig negativ. Kein Fett nachweisbar. Auch ist die Oxydasereaktion bis auf ganz vereinzelte Zellen negativ, eine myeloische Reaktion also nicht festzustellen. In den dunklen paraaortal gelegenen Lymphknoten ist eine starke Erweiterung der Sinus zu konstatieren, welche besonders in den zentralen Teilen sehr deutlich zu einer erheblichen Auflockerung der Lymphknotenstruktur geführt hat. Zwischen den Lymphozytensträngen liegen sehr weite Sinus und in diesen viele sehr große endotheliale Zellen, zumeist von der Wand abgestoßen, mit einem von Vakuolen vollkommen durchsetzten, xanthomatösen Protplasma. In diesen Zellen findet sich auch eine reichliche Menge eines grobscholligen braunen Pigmentes, welches eine kräftige Eisenreaktion gibt. Die Fettfärbung ist nur an vereinzelten Endothelien positiv, sonst nirgends Fett nachzuweisen. Die Oxydasereaktion ergibt an den von myeloischen Zellen durchsetzten Stellen eine positive Reaktion.

Knochenmark: Die Oxydasereaktion am ausgepreßten Knochenmark ist ganz stark positiv. Die Probestückchen zeigen in der großen Mehrzahl nur große *einkernige* Elemente, welche fast alle positive Reaktion geben. Kleinere lymphozytäre Zellherde sind frei. Sichere Leukozyten fehlen. Im Giemsa- oder Hämatoxylinschnitt hat man ganz gleichartige Verhältnisse wie in den früheren Fällen. Der Mangel an ausgereiften Leukozyten ist hier so ausgesprochen, daß man des öfteren ein ganzes Gesichtsfeld findet, in welchem lediglich große, noch protoplasmareiche Zellen mit hellen, scharf umrandeten Kernen und feinem Chromatin das Feld beherrschen, ohne daß man einen gelappten Leukozyten entdecken kann. Recht häufig zeigen derartige Kerne eine eosinophile Granulierung. Im übrigen überwiegen die neutrophilen Zellen; daß sie alle Angehörige der myeloischen Reihe sind, zeigt die oben erwähnte starke Oxydasereaktion. Polynukleäre eosinophile Zellen sind ebenfalls sehr selten. — Überhaupt ist die *Eosinophilie* des Knochenmarkes in diesem Falle *nicht so ausgesprochen*. Zwischen den großen, hellen Zellpartien liegen einige kleine Gruppen dunkler lymphozytärer Zellen. Die Riesenzellen sind spärlich, groß und haben sehr helle Kerne. Kernhaltige rote Zellen werden in diesem Knochenmark fast gänzlich vermißt.

Überblickt man nun zusammenfassend sowohl das tabellarisch zusammengestellte, bisher schon vorhandene Material zugleich mit den in der vorangegangenen Beschreibung neu hinzugekommenen Fällen, so wird für den pathologischen Anatomen wie für den Kliniker in gleicher Weise die erste und wichtigste Frage sein: Darf man — was aus dem klinischen Verhalten nicht möglich ist — aus dem pathologisch-anatomischen Zustandsbild die Berechtigung ableiten, die Ziegenmilchanämie als besondere, von anderen Anämien abtrennbare Krankheits- und Anämieform betrachten? Damit würde für den Streit der Meinungen über die Ätiologie der Erkrankung schon ein nicht unwesentliches Stück gewonnen sein; denn dann müßte man wohl

der Ziegenmilch eine besondere Schädlichkeit zuerkennen, welche der Kuhmilch und den anderen gelegentlich zur Anämie führenden Ernährungsmethoden nicht zukommt.

Davon bleibt der Umstand ganz unberührt, daß nicht in jedem Fall von Ziegenmilchernährung Anämie einzutreten pflegt; dies kennt man ja ebenso von Kuhmilchanämien und fordert aus diesem Grunde für das Eintreten der Anämie noch eine besondere konstitutionell bedingte Bereitschaft. Der Kliniker weiß, daß dieselbe für das Zustandekommen der Ziegenmilchanämie weniger notwendig ist. Dies soll aber mit anderen Worten doch nur heißen, daß für das Zustandekommen einer Anämie die Koordination mehrerer Komponenten notwendig ist, von denen wir nur eine kennen und eine zweite als konstitutionell bezeichnen, sie als solche aber doch nicht beweisen können. Daß selbst bei konstitutionell wohl gleichen Individuen das eine bei Ziegenmilchernährung an Anämie erkranken kann, während das andere gesund bleibt, zeigt uns eine Beobachtung von *Baar* (S. 23), bei welcher der eine von zwei Zwillingsbrüdern bei gleicher Ernährungsweise an Ziegenmilchanämie erkrankte, der andere aber gesund blieb. *Grävinghoff* weist auch besonders auf die Erfahrung an Säuglingen hin (S. 56/57), daß die Ziegenmilch um so schädlicher wirke, je jünger das Kind bei Beginn dieser Ernährungsweise sei und für den Grad der Schädlichkeit eben der jeweilige Entwicklungszustand des hämatopoetischen Apparates ausschlaggebend ist. Auf Grund solcher Erfahrung darf man wohl das Wort Konstitution mit dem Begriff der Altersbedingtheit der Ziegenmilchschädigung vertauschen. Daß diese aber für sich allein auch wiederum nicht alle Fragen erklärt, sehen wir aus dem oben angeführten Beispiel von *Baar*.

Kehren wir zu unseren anatomischen bzw. mikroskopischen Befunden und zu der Frage zurück, ob aus diesen speziell für die Ziegenmilchanämie Gültiges ablesbar bleibt, so fällt unter der ungeheuren qualitativen und quantitativen Vielseitigkeit der Veränderungen die eine als konstant auf: die eigentümliche *Schädigung der Leukopoese im Knochenmark*. Sieht man zunächst von dem Verhalten der Erythropoese ganz ab, so kehrt ein besonderes Verhalten des myeloischen Systems in allen klinischen, ja auch in den experimentellen Beobachtungen wieder.

Ich verweise hinsichtlich der bereits vorhandenen pathologisch-anatomischen Befunde auf die in der Tabelle niedergelegten Daten und ganz besonders auf die Studie von *Grävinghoff*, der die bisherigen Obduktionsbefunde bei Ziegenmilchanämie einer sehr eingehenden Würdigung unterzogen hat. —

Die Ansicht *Stettners*, „es fehlt amNachschub leistungsfähigen Blutes", hat sich auch in den späteren Beobachtungen anderer Autoren, besonders hinsichtlich der Leukopoese bestätigt, wie man den Ausführungen von *Grävinghoff* entnehmen kann. Diese „Hemmung" erzeugt in der Myelo- bzw. der Leukopoese ein eigentümliches Bild. Während Myeloblasten und Myelozyten in den Knochenmarksschnitten und auch in den andererorts neu entwickelten myeloisch-metaplastischen Herden noch reichlich vorhanden sind, sind die ausgereiften Formen der Neutrophilen in einer auffallenden Minderzahl. Man findet allenthalben eine auffallende Eintönigkeit im Zellbild des Knochenmarks, es herrschen die großen einkernigen Zellen mit hellem Kern und großem, zuweilen auch granuliertem Protoplasma mehr oder weniger stark vor; Zwischenstufen sind so gut wie keine vorhanden, ausgereifte Leukozyten mit polynukleärer Kernform sind ebenfalls stark vermindert, stellenweise fehlen sie völlig. In allen meinen Fällen zeigt die positive Oxydasereaktion (an nichtentkalktem, ausgepreßtem Mark bei Gelatineeinbettung), daß es sich bei den großen einkernigen Zellen um Bestandteile des myeloischen Systems handelt, so daß man die differentialdiagnostisch wichtige Frage nach einer Verwechslung mit Erythrogonien (*Ellermann, Schilling, Helly, Grävinghoff* S. 16/17) hier nicht zu erwägen braucht.

Weiterhin fällt im mikroskopischen Bild, besonders im Knochenmark, jedoch auch in anderen hämatopoetischen Geweben, als konstant wiederkehrende Eigentümlichkeit ein sehr großer *Reichtum* an *eosinophilen Zellen* auf. Man könnte stellenweise von einer lokalen Gewebseosinophilie sprechen, obwohl die Vermehrung auch diffus zu sehen ist. In der Hauptsache handelt es sich, wenigstens in den von mir untersuchten Fällen, um Myelozyten; eosinophile Leukozyten sind in der Minderzahl; aus den früheren Arbeiten ist nach den Angaben eine Unterscheidung nicht mit Sicherheit zu treffen. *Grävinghoff* findet sowohl klinisch wie experimentell, daß histologisch auch ausgereifte eosinophile Leukozyten nicht vermißt werden, und der normale Prozentsatz an Eosinophilen im Blute bleibt nach seinen klinischen und experimentellen Beobachtungen immer erhalten; sie werden also von der Leukopenie weniger betroffen, die eine isolierte Neutropenie darzustellen scheint.

Einen stichhaltigen Grund für die Eosinophilie anzugeben, erscheint nicht aussichtsreich. Immerhin ist der Gedanke diskutierbar, daß infolge der im Darm durch die Ziegenmilch angerichteten Schäden die Darmwand für abnorme Eiweißkörper

passierbar wird und damit gewisse allergische Phänomene ausgelöst werden. Man kennt ja aus den Untersuchungen von *Rößle* die eosinophilen Leukozyten im Gewebe als Indikatoren allergischer Prozesse. Zusammengenommen dürfen wir hier die *Eosinophilie als ein für die Ziegenmilchanämie charakteristisches Symptom* buchen.

Es ist für die Deutung der Befunde zu erwägen, ob der Mangel an reifen Leukozyten nicht einer agonalen Ausschwemmung dieser Formen aus dem Knochenmark zuzuschreiben ist; neuere vergleichende Untersuchungen, von dem Wunsch getragen, im Blutbild einen Gradmesser für die Funktion und ein Spiegelbild für die histologische Beschaffenheit zu sehen, haben ja gezeigt (*Yammamoto, Schilling, Weiner* und *Kaznelson, Kramár* und *Hentsch*), daß während der Agone und angeblich auch post mortem (?) die ausgereiften Formen der weißen Blutzellen aus dem Knochenmark noch ausgeschwemmt werden (*Yammamoto*). Etwas Gleiches könnte für das Zustandekommen der eigentümlichen Zellzusammensetzung im Knochenmark ebenfalls in Frage kommen. Dagegen sprechen drei Momente: erstens der Vergleich von Knochenmarkschnitten ungefähr gleich alter Kinder, besonders dann, wenn sie nicht an leukozytensteigernden Erkrankungen verstorben sind. Hier finden sich noch wesentlich mehr polynukleäre Formen in den Schnitten. Zweitens das Blutbild der Ziegenmilchanämiefälle, das immer in mehr oder weniger starker Form eine Leukopenie erkennen läßt; selbst dann, wenn im terminalen Stadium die fast nie ausbleibenden leukozytensteigernden Infekte eintreten, ist diese Steigerung der Leukozyten nicht in dem Grade vorhanden, wie sie zu erwarten wäre. In den Fällen von *Stettner* macht der Autor auf ein besonderes Verhalten des Blutbildes aufmerksam, wobei zwischen den Myeloblasten und den reifen polynukleären Neutrophilen eine Lücke vorhanden ist, die sonst bei der Linksverschiebung des Blutbildes durch die Jugendformen und Stabkernigen ausgeglichen wird; ein Verhalten, das *Stettner* mit den Verhältnissen bei der pernizösen Anämie vergleicht. Die Leukopenie des Blutbildes mit normal erhaltenen Zahlen der Eosinophilen, der Mangel an genügendem Nachschub, welcher sich durch das Fehlen von Jugendformen und Stabkernigen oder das Ausbleiben einer entsprechend starken Linksverschiebung anzeigt, sowie eine Lymhozytose sind zusammen alles Merkmale, die in mehr oder weniger starker Ausprägung bei allen Fällen von Ziegenmilchanämie beobachtet werden. Meine eigenen Fälle reihen sich hier ohne weiteres ein.

Fall I hat neben relativer Lymphozytose eine deutliche Linksverschiebung. Fall III zeigt außer der Hämoglobinverminderung ein noch normales weißes Blutbild, was wohl der Sachlage entspricht. Fall IV steht in der Genese dem Fall III sehr nahe, hat aber eine ganz deutliche Leukopenie mit relativer Lymphozytose, während eine Linksverschiebung und sonstige prozentuelle Veränderungen fehlen. Ein solches Verhalten läßt aber mit Recht darauf schließen, daß das Knochenmark schon intra vitam in seinen leukopoetischen Funktionen beeinträchtigt war und der Leukozytenmangel nicht agonal bedingt sein kann. Drittens spricht für eine bereits intravital eingetretene Schädigung des Marks noch das Experiment. Nicht allein *Grävinghoff*, der sehr eingehende experimentelle Untersuchungen an jungen Hunden mit Ziegenmilchernährung vorgenommen hat, auch *Glanzmann, Beumer* und *Wiczoreck* u. a. kamen vor ihm zu gleichsinnigen Befunden. Am deutlichsten wird dies bei den Versuchen von *Grävinghoff* an jungen Hunden. Gegenüber den Kontrolltieren, die mit Kuhmilch ernährt wurden, zeigte sich bei den Ziegenmilchhunden recht bald die erwartete Leukopenie im Blutbild, und dementsprechend ergab die spätere mikroskopische Untersuchung ein im ganzen zellarmes, an reifen weißen Blutzellen aber besonders armes Knochenmark.

Diese Schädigung der Myelopoese im Sinne einer Reifungshemmung beim Übergang der Myelozyten in polynukleäre Formen erscheint also als ein bei der Ziegenmilchanämie konstant auftretendes Symptom durch klinische, pathologisch-anatomische und experimentelle Beobachtung hinreichend gesichert.

Man braucht dabei wohl kaum besonders zu bemerken, daß dieses Symptom, wenn es auch bei der Ziegenmilchanämie konstant zu beobachten ist, nicht die Rolle einer nur für diese spezifischen Veränderung einnimmt; denn abgesehen von den schon oben genannten Umständen, welche zu einer Verarmung des Knochenmarks an gereiften Granulozyten führen können, kennt man auch noch andere Krankheiten, die gleiche Veränderungen am Knochenmark bewirken; deren Deutung wird jeweils verschieden sein und nur zusammen mit dem Blutbild richtig gegeben werden können; denn sowohl überstürzte Ausschwemmung, wie mangelhafte Reifung der Leukozyten führen zu einem Überwiegen der Myelozyten. Nach *Anselmino* soll die Sepsis beim Kinde zur Bildung eines „myeloischen" Marks führen; auch bei Typhus abdominalis kennt man eine solche Umstellung *(Fraenkel, Naegeli)*, und ich selbst konnte bei einer aleukozytären Sepsis mit ausgesprochener Leukopenie neben

zellarmen auch sehr zellreiche myelozytäre Markabschnitte beobachten *(Letterer)*.

Einer besonderen Erwägung bedarf noch der Fall III und IV. Während in Fall III bei der Aufnahme noch keine Zeichen von Anämie nachweisbar waren, entwickelt sich diese, wie weiter oben schon einmal ausgeführt, erst im Laufe des Klinikaufenthalts ziemlich rapid mit einem Absinken des Hämoglobins auf 40%, der Erythrozyten auf 2,7 Mill. Am weißen Blutbild (für das rote ist bei diesem Grade der Anämie das Fehlen von Normoblasten auffallend) zeigt sich noch keine wesentliche Veränderung. Der Mangel einer Linksverschiebung trotz eitriger Infektion ist allerdings schon zu beobachten. Dagegen sind histologisch doch schon erhebliche Veränderungen zu finden; in der Milz myeloische und erythroblastische Herde, im Knochenmark starker Überschuß an Myelozyten, Mangel an reifen Leukozyten, wie bei echten Ziegenmilchanämiefällen.

In Fall IV sind die Leukozyten schon stark vermindert (6000), es besteht eine relative Lymphozytose. Hier liegen nun Ziegenmilchernährung und Tod an Dyspepsie zeitlich sehr nahe aneinander (der Klinikaufenthalt dauerte nur 3 Tage), und obwohl man aus dem Blutbild keine Anämie feststellen kann, ist in Milz und Lymphknoten eine myeloische Metaplasie vorhanden, im Knochenmark wieder ein Überwiegen der Myelozyten mit sehr häufigen Eosinophilen.

Wenn nun in Fall III die Verhältnisse auch noch nicht so klar liegen, so erscheinen sie mir in Fall IV doch sehr deutlich im Sinne einer noch *latenten Ziegenmilchschädigung* zu sprechen; denn histologisch unterscheidet sich das Bild nicht von den echten manifest gewordenen Anämien. Dazu kommt, daß experimentelle Beobachtungen in gleichem Sinne sprechen. Denn *Beumer* und *Wieczoreck* urteilen auf Grund ihrer Versuche an Hunden schon: „Vielleicht erleidet jeder Säugling bei Ziegenmilchernährung eine Schädigung im Blutapparat von individuell verschiedener Stärke.“ Damit scheint mir der Gedanke an die Latenz einer Ziegenmilchanämie zum erstenmal angedeutet, und ich erblicke in meinem Fall III, besonders aber in Fall IV, dessen Bestätigung am Menschen.

Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß eine Anämie eine gewisse Zeitlang anatomisch in ihren Schäden am hämatopoetischen Apparat latent vorhanden sein kann, ohne klinisch besonders hervorzutreten. Infolge der scheinbar ungeheuer zeitig eintretenden Ziegenmilchwirkung an der Leukopoese

scheinen mir die Verhältnisse gegenüber anderen Anämien, wo sie vermutlich ebenso liegen, bei der Ziegenmilchanämie besonders günstig für die frühzeitige, pathologisch-anatomische Diagnose zu sein. Wieweit sich solche Beobachtungen für die Klinik verwerten lassen (diagnostische Knochenmarkpunktion), sei dahingestellt.

Die dargestellten Veränderungen der Leukopoese bei der Ziegenmilchanämie darf man also infolge der Regelmäßigkeit, mit welcher sie auftreten, als charakteristisch für diese Erkrankung halten, und man sieht den Sinn dieser regelmäßigen histologischen Umstellung der hämatopoetischen Organe in einer Hemmung, welche die Noxe der Ziegenmilch in der Reifung der Blutzellen bewirkt. — Wie die klinische Erfahrung aber zeigt, ist die Beeinträchtigung der Leukopoese doch mehr als eine Begleiterscheinung der eigentlichen Anämie zu betrachten, wenn sie auch nach den Erfahrungen an den „Latenzfällen" wohl schon eher eintritt als diese. Inwieweit sich hier Leukopoese und Erythropoese gegenseitig beeinflussen können, ist nicht zu übersehen; immerhin ist diese Möglichkeit nicht abzulehnen, was wohl auch für eine Reihe ähnlicher Krankheitsbilder Geltung hat. (Aplastische Anämie, Agranulozytose, Benzolvergiftung.)

Dehnt man aber unsere ursprüngliche Frage nun auch auf die Erythropoese aus und untersucht, ob aus dem roten Blutbild (im strömenden Blut und den bereitenden Organen) ebenfalls spezifische, für die Ziegenmilch typische Veränderungen zu finden sind, so erkennt man mit einem Blick die Unmöglichkeit, die Befunde auf eine gemeinsame Formel zu bringen. Experimentelle Beobachtungen von *Grävinghoff* und vor ihm von *Glanzmann, Beumer* und *Wieczoreck* gehen allerdings den Verhältnissen bei der Leukopoese parallel. Der Autor schließt, jedoch vorwiegend nur aus den Blutbildern der Tiere, auf eine Hemmung der erythroblastischen Tätigkeit des Knochenmarks. Im strömenden Blut werden mit Regelmäßigkeit die kernhaltigen roten Zellen vermißt, bei bestehender Anämie ein Zeichen für den Mangel regeneratorischer Knochenmarkstätigkeit.

Nicht so eindeutig liegen die Verhältnisse beim Menschen. Findet man allerdings auch hier häufig eine Veränderung in quantitativer oder qualitativer Hinsicht (Megaloblasten, siehe *Grävinghoff* und *Neuhaus*) der die roten Zellen bildenden Markanteile, so kann doch in anderen Fällen auch eine noch nicht wesentlich geschädigte oder sogar erhöhte erythroblastische Tätigkeit im hämatopoetischen Apparat beobachtet werden, ge-

messen am Auftreten von Normoblasten im Blutbild und an der Quantität der erythroblastischen Gewebs- bzw. Knochenmarksherde. Was die erythroblastischen und myeloischen Herde in Leber, Milz und Lymphknoten betrifft, so erscheint mir die Einschätzung ihrer Leistung bei Anämien nicht so einfach, denn es bleibt doch noch fraglich, ob man ihre Quantität mit der Bereitung eines leistungsfähigen, vollwertigen Blutes direkt in Beziehung setzen darf und ob man ein zahlenmäßig reichliches Vorhandensein derselben als Indikator für eine genügende Regeneration bei insuffiziertem Knochenmark ansehen kann. Die Erfahrung bei einem Vergleich zwischen histologischem Bild und klinischem Verhalten respektive dem Blutbild, sprechen eigentlich nicht in diesem Sinne, sondern vielmehr dafür, daß der hämatopoetische Apparat eine Regeneration mit dem Aufsprießen solcher Herde zwar versucht, aber diese Regeneration fällt meist für einen Ausgleich des vorhandenen Mangels weder genügend stark noch qualitativ entsprechend gut aus. Immerhin sprechen die Herde doch für das Vorhandensein regeneratorischer Kräfte; aber man wird aus dem histologisch festgestellten Mangel solcher Herde noch nicht auf das Fehlen regeneratorischer Fähigkeiten der Hämatopoese schließen dürfen und letzten Endes das Blutbild entscheiden lassen müssen.

Was nun bei allen Fällen an Ziegenmilchanämie auffällt, ist die relativ mangelhafte Regenerationsfähigkeit des Blutes. Wenn überhaupt Normoblasten auftreten, so bleibt ihre Zahl immerhin ziemlich gering, die histologische Untersuchung zeigt stets nur eine mäßige Erythropoese im Knochenmark und die extramedulläre Blutbildung erstreckt sich vorwiegend auf die Myelopoese. Kommt es aber, wie z. B. in Fall II von *Stettner* und in der Beobachtung von *Neuhaus*, zu erhöhter Regeneration, dann erstreckt sich diese sehr bald ins Gebiet des Pathologischen, und es kommt zur myeloblastischen Umwandlung der Erythropoese. In dieser entweder zu geringen oder in pathologischer Form gesteigerten Blutbildung der roten Blutzellen erkennt man aber Züge, welche die Ziegenmilchanämie dem Erscheinungsbild der perniziösen Anämie nahebringen und man findet in dieser Ähnlichkeit das verbindende Glied in dem scheinbar sehr divergierenden Verhalten der Erythropoese bei der Ziegenmilchanämie. Die herabgesetzte Erythropoese kommt nun wesentlich häufiger bei der Ziegenmilchanämie zur Beobachtung als die in pathologischer Form gesteigerte. Das erstere ist auch in den von mir beobachteten Fällen zu beobachten gewesen.

Der Grund für das divergierende Verhalten der roten Blutneubildung kann eigentlich nur in der Altersbedingtheit und der Dauer der Ziegenmilchschädigung gesehen werden, da wir ja wissen, daß dieselbe um so eingreifender wirkt, je jünger das Kind ist. Der von anderen Autoren für die gesteigerte Erythropoese angeführte akute Verlauf *(Brüning, Stettner)* erscheint mir viel weniger beweisend, da ja die zeitlichen und die anderen Ernährungsbedingungen sich weitgehend ähnlich bleiben in den Fällen und man mit der genannten Annahme auch noch keinen Grund gefunden hat, warum in dem einen Fall die Anämie akut verläuft und im anderen chronisch. Dies wird meines Erachtens viel besser durch das verschiedene Alter der Kinder und die verschieden lange Dauer der Ziegenmilchernährung erklärt.

Diese Verhältnisse verlangen aber dann gleichzeitig die Annahme eines höheren Empfindlichkeitsgrades der myeloischen Reihe, da ja hier die Veränderungen sehr bald und mit großer Regelmäßigkeit auftreten, und vielleicht ist es doch so, wie oben schon einmal erwähnt wurde, daß die primäre Hemmung der Leukopoese in irgendeiner Weise bestimmend für die später eintretende Schädigung der roten Reihe wird.

Die gewisse Ähnlichkeit im Verhalten der Erythropoese, die man zwischen Ziegenmilchanämie und perniziöser Anämie feststellen kann, wird aber wieder vermißt, wenn man die Beobachtungen hinsichtlich der *Eisenbefunde* vergleicht. Gehört die Hämosiderose der Leber mit zum integrierenden Bestand eines pathologisch-anatomischen Befundes bei perniziöser Anämie, so wird sie bei der Ziegenmilchanämie sehr häufig, ja in den meisten Fällen überhaupt, vermißt, und das Vorkommen von Hämosiderinablagerungen an anderen Stellen des hämatopoetischen Apparates bleibt ebenfalls sehr wechselnd.

Während man früher ziemlich einmütig die Eisenpigmentablagerungen in den Geweben als Ausdruck eines erhöhten Blutzerfalles bzw. Abbaues ansah, ist heute dieser Fragenkomplex wieder sehr ins Problematische verschoben und man will der Hämosiderose der Organe als Indikator für die Quantität der „Blutmauserung" jede Bedeutung absprechen. In welchem Ausmaß dies zutrifft, muß wohl erst noch des weiteren geklärt werden. Keinesfalls genügen die vorgebrachten Gründe *(Eppinger)* zu der kompleten Ablehnung einer Bedeutung der Hämosiderose für die quantitative Schätzung des Blutumsatzes bzw. für dessen Steigerung. Gegen die Anschauungen von *Eppinger* sprechen auch die experimentellen Ergebnisse über

den Eisenstoffwechsel gesunder und anämischer Mäuse von *M. B. Schmidt*. Wenn ferner *Eppinger* die Gallenfarbstoffausscheidung zum Maßstab der Blutmauserung erheben will, so muß man doch noch in Betracht ziehen, daß möglicherweise ein Teil des Hämoglobins der zerstörten roten Blutkörper als solches sofort wieder Verwendung zu neuen Erythrozyten finden und somit gar nicht zur Ausscheidung als Gallenfarbstoff kommen kann. Man wird zwar zugeben können, daß die Eisenablagerung in Gewebszellen nicht ein Vorgang ist, der sich einfach in quantitativen Relationen erschöpft, sondern daß eine individuelle Zelltätigkeit bei gleichbleibendem Angebot auch eine wechselnde Menge histologisch nachweisbaren Eisens im Protoplasma zur Ablagerung bringen kann. Es kommt dabei eben immer noch auf allgemeine und zelluläre Stoffwechselbedingungen an *(Siegmund, Kuczinsky, Schwarz)*, welche die endgültige Ablagerung regeln. So muß man nach dem Stand unserer heutigen Kenntnisse die Hämosiderose noch immer als Zeichen vermehrten Blutzerfalles ansehen, ohne aber bei Abwesenheit derselben den vermehrten Blutumsatz deshalb ausschließen zu dürfen.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, wird die Feststellung einer Hämosiderose bei Fällen von Ziegenmilchanämie immer noch den Schluß auf gesteigerten Blutzerfall zulassen, während ein Fehlen derselben ihn trotzdem noch nicht ausschließt. Im Vergleich zu anderen Fällen von sekundärer Anämie bildet die Ziegenmilchanämie hier keine Ausnahme; denn bei der perniziösen Anämie gehört, wie gesagt, die Hämosiderose zur Regel, während sie bei anderen Anämien bald fehlen, bald vorhanden sein kann; abgesehen von den *Brüning-Fischer*schen Fällen und dem einen Fall von *Stettner* (Tab. Nr. 9), fehlt in der Mehrzahl der durch Autopsie untersuchten Ziegenmilchfälle aber eine Hämosiderose der Organe. Auch in meinen fünf Beobachtungen wird sie vermißt, und nur in Fall IV und V deutet eine mäßige Phagozytose von Erythrozyten durch die Sternzellen (Fall IV) und Sinusendothelien (Fall V) auf eine etwas gesteigerte Blutzerstörung hin. Eine sehr geringe Siderose ist in Fall II und IV zu vermerken. In diesem Fall könnte man zwar eine gewisse Parallele zur perniziösen Anämie ziehen; bekanntlich ist der Gehalt an histochemisch nachweisbarem Eisen in der Milz bei der Perniziosa sehr gering, häufig negativ und steht in auffallendem Gegensatz zur Hämosiderose der Leber. Auch in diesem Fall IV fehlt jede Spur von Eisen

in der Milz, wie überhaupt die Milzen meiner Fälle histochemisch einen Eisengehalt zeigen, der fast immer unter der Norm zurückbleibt.

In Fall V hatte sich in den makroskopisch schon roten paraaortal gelegenen Lymphknoten viel Hämosiderin in den Sinusendothelien gefunden; in Zusammenhang mit der zweimal ausgeführten intraperitonealen Bluteingießung ist dieses Pigment als exogen anzusehen.

Doch gibt diese zweimalige Bluteingießung zu einer weiteren eigentümlichen Beobachtung Anlaß. Die Erythrozytenzahl sinkt, der Hämoglobinspiegel steigt, es tritt keine vermehrte Blutbildung ein (Normoblasten fehlen auch jetzt!), aber die neuen Erythrozyten werden offenbar mit mehr Hämoglobin ausgestattet, das Blut neigt einer Art Hyperchromie zu, wiederum Parallelen zur Perniziosa. Aber es wäre nicht undenkbar, daß ein Teil des eingespritzten Hämoglobins direkt wieder verwendet und zur besseren Ausstattung der roten Blutzellen verbraucht wurde. Merkwürdigerweise ist aber der größte Teil des eingespritzten Blutes bei der Autopsie noch nicht resorbiert gewesen, obwohl die erste Eingießung bereits 23, die zweite aber 12 Tage zurücklag; selbst nach 12 Tagen hätte nach unseren Anschauungen die zum zweiten Male verabreichte Blutmenge resorbiert sein müssen. Statt dessen fanden sich zahlreiche chronisch-entzündliche Serosaveränderungen im Gebiet des alten Blutes. Etwas Derartiges kennt man eigentlich nur bei wiederholten Gaben von artfremdem Blut im Tierversuch; hier wird nach den Untersuchungen von *Rößle* die zum zweitenmal verabreichte Blutmenge infolge der Auslösung allergischer Gewebsphänomene wesentlich langsamer resorbiert. Man wird vielleicht trotz der Verwendung arteigenen Blutes (verschiedene Blutgruppe?) an ähnliche Verhältnisse im vorliegenden Fall denken müssen.

Die Zeichen einer hämorrhagischen Diathese scheinen im allgemeinen bei den zum Tode führenden Ziegenmilchanämien häufiger aufzutreten als bei Anämien anderer Herkunft. Jedenfalls zeigt unsere Tabelle in fast allen Fällen Blutungen an den serösen Häuten, in Fall V meiner Beobachtungen ausgedehnte Hautblutungen, einmal eine Gehirnpurpura und mehrmals auch eine frische Pachymeningitis hämorrhagica interna.

Wenn man mit *M. B. Schmidt* heute die Miterkrankung der Gefäßwand als Voraussetzung für die Hämorrhagien ansieht, so wird bei den tödlichen Ziegenmilchanämien diese als be-

sonders häufig zu postulieren sein; daß sie stärker ist als in anderen Fällen, ist nicht anzunehmen, denn die Größe und Ausdehnung der einzelnen Blutungen ist nicht abweichend von sonstigen Beobachtungen; dennoch scheint die Ziegenmilchanämie das Eintreten einer hämorrhagischen Diathese in gewisser Weise zu begünstigen.

Als die ersten tödlichen Fälle von Ziegenmilchanämien zur Beobachtung gekommen waren, hatte *Stölzner* die Ansicht ausgesprochen, daß zwischen ihr und der Rhachitis gewisse pathogenetische Beziehungen zu finden seien insofern, als die rhachitischen Kinder mit Ziegenmilchanämie eine Anämieform zeigten, die, mit einem Milztumor auftretend, der Anaemia pseudoleukaemica infantum entspräche, während nichtrhachitische mit Ziegenmilchanämie nur „einfache Anämie" bekommen sollten. Ein Blick auf die Tabelle und die ihr folgenden 5 Fälle zeigt, daß der Milztumor etwas ungeheuer Häufiges im Bild der Ziegenmilchanämie darstellt und daß bei diesen Fällen besondere Beziehungen zur Rhachitis und zur Anaemia pseudoleukaemica nicht erkannt werden können.

Auf die weitere, noch viel umstrittene Ätiologie und Pathogenese der Ziegenmilchanämie einzugehen, ist nicht Aufgabe des Pathologischen Anatomen; insbesondere dann nicht, wenn die pathologisch-anatomische Untersuchung auch keine sicheren Anhaltspunkte für die Stützung irgendeiner der aufgestellten Hypothesen (siehe *de Rudder*) über die anämisierende Wirkung der Ziegenmilch ergeben hat. Soweit man heute das anatomische Bild der Ziegenmilchanämie einigermaßen skizzieren kann, muß man sagen, daß sie sich weder im makroskopischen einzelnen Befund der Organe (Milztumor, Fettdegeneration des Herzmuskels, Hämosiderose, hämorrhagische Diathese mit Serosa-, Haut- und Schleimhautblutungen, Pachymeningitis haemorrhagica, rotes aktives Knochenmark), noch in irgendeiner wiederkehrenden typischen Kombination von Organveränderungen von anderen Anämien besonders unterscheidet. Bessere Einblicke gestatten die histologischen Veränderungen, unter welchen die eigentümliche Beeinträchtigung der Leukopoese mit dem Ausbleiben einer genügenden Granulozytenreifung bei mehr oder weniger starker Eosinophilie des Gewebes ein sehr bezeichnendes und konstantes Merkmal darstellt. Eigentümlicherweise kann diese Schädigung der Granulopoese schon vor dem klinischen Manifestwerden der eigentlichen Anämie histologisch festgestellt werden. Die Erythropoese wird verschieden-

artig von der Ziegenmilch beeinflußt. In den meisten Fällen tritt auch hier eine mehr oder weniger starke Hemmung zutage, die Regeneration des roten Blutes bleibt sehr gering; kommt es aber zur Regeneration, so verläuft sie in pathologischen Formen (Megaloblastenbildung). Das Auftreten extramedullärer Blutbildung sowie das Vorkommen stärkerer Hämosiderose fehlen häufiger, als sie beobachtet werden können.

So kann man auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus der Meinung des Klinikers beipflichten, daß die Ziegenmilchanämie in Formen verläuft, welche viel Ähnlichkeiten mit der perniziösen Anämie aufweisen und man darf deshalb wohl erwarten, daß das Interesse an der Ziegenmilchanämie auch dann noch anhält, wenn ihr Auftreten praktisch weniger wichtig geworden ist; denn es besteht Aussicht, daß nach den bisher erlangten Experimentalergebnissen (*Grävinghoff*) durch entsprechende Verknüpfung morphologischer mit experimenteller Untersuchung auch die eigentlich schädigende Komponente in der Ziegenmilch erkannt werden könnte. Damit würde aber nicht allein die Entstehung der Ziegenmilchanämie, sondern auch darüber hinaus das noch in so vielem dunkle Kapitel der Anämien in pathogenetischer Hinsicht weitere Aufklärung erfahren.

Literaturverzeichnis.

Anselmino, Virch. Arch. 262. 1928. — *Baar*, Abhandl. aus der Kinderh. H. 16. — *Beumer* und *Wiczoreck*, Jahrb. für Kinderh. 107. 1925. — *Brüning* und *Fischer*, Med. Klin. 1925. Nr. 1. — *Czikeli*, Wien. klin. Wschr. 1924. Nr. 37. — *Ellermann*, Virch. Arch. 228. 1920. — *Eppinger*, Verh. d. D. Pathol. Ges. 1921. 18. Tag. — *Fraenkel, Eugen*, Mitt. aus den Grenzgeb. der Medizin. Bd. 11 und 12. 1903. — *Grävinghoff*, Untersuchungen über die Ziegenmilchanämie. 1928. — *Derselbe* und *Neuhaus*, Mtsschr. für Kinderh. Bd. 46. 1928. — *Glanzmann*, Jahrb. für Kinderh. 84. 1916. — *Helly*, Verh. d. D. Path. Ges. 1910. — *Kleinschmidt*, Jahrb. für Kinderh. 81. 1915. — *Kramár* und *Hentsch*, Mtsschr. für Kinderh. 30. 1925. — *Kuczinsky*, Virch. Arch. 239. 1922. — *Letterer*, Folia haematol. Bd. 39. 1930. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919. — *Rössle*, Verh. d. D. Path. Ges. 1914. 17. Tagung. — *de Rudder*, Klin. Wschr. 1924. Nr. 20. — *Derselbe*, Med. Klin. 1926. Nr. 17 und 18. — *Schilling*, Das Blutbild und seine klin. Verwendung. Jena 1924. — *M. B. Schmidt*, Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena 1928. — *Derselbe*, Verh. d. D. Path. Ges. 1930. 25. Tagung. — *Schwarz*, Verh. d. D. Path. Ges. 1928. 23. Tagung. — *Siegmund*, Klin. Wschr. 1923. S. 942. — *Stettner*, Mtsschr. für Kinderh. 29. 1925. — *Stöltzner*, D. med. Wschr. 1922. Nr. 1. — *Weiner* und *Kaznelson*, Folia haematol. 32. 1916. — *Yammamoto*, Virch. Arch. 258. 1925.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Breslau
[Direktor: Prof. Dr. *Stolte*].)

Zur Prognose und Therapie der malignen Diphtherie.

Von

Privatdozent Dr. HANS KNAUER,
Oberarzt der Klinik.

Die Geschichte der Diphtherieepidemien lehrt, daß wie bei anderen Infektionen auch hier Perioden schwerer Erkrankungsformen mit solchen abzuwechseln pflegen, in denen die Erkrankung einen besonders gutartigen Verlauf nimmt. Die letzte, der heutigen Ärztegeneration kaum noch bekannte, schwere Diphtherieepidemie fällt in die Jahre 1889/91. Es überläuft uns ein leichter Schauer, wenn wir lesen, daß die Letalität in dieser Zeit in Budapest [*von Bókay* [1])] 52%, in Pariser Spitälern sogar 66% betrug. In die Zeitspanne des Abklingens dieser schweren Epidemie fällt die Entdeckung des Diphtherieheilserums. In den nächsten Jahren erfolgte unter der Serumtherapie trotz relativ kleiner Dosen (500—1500 I.E.) ein langsames aber konstantes Absinken der Letalität bis auf etwa 10%. Die Diphtherie schien ihre Schrecken verloren zu haben, der Behandlungsweg absolut klar vorgezeichnet; bei rechtzeitiger und genügender Seruminjektion war mit besonderen Gefahren kaum noch zu rechnen, die noch relativ hoch scheinende Letalitätsziffer wurde durch zu spät erkannte oder ungenügend bzw. gar nicht behandelte Fälle erklärt. Besonders kritische Autoren (*Gottstein*, *Kassowitz* u. a.) hatten aber schon in den neunziger Jahren vor einer Überwertung der Serumtherapie gewarnt und wollten einen großen Teil der Erfolge mit einer Besserung des Genius epidemicus erklären. Wir jüngeren Ärzte waren deshalb erstaunt, als wir in den Jahren 1924/26 nach Literaturberichten feststellen konnten, daß ein Teil im Beginn relativ leicht erscheinender Diphtheriefälle trotz ausgiebiger und rechtzeitiger Serumzufuhr unter besonders schweren Erscheinungen zugrunde gingen. Amerikanische Autoren berichteten, daß unter den gestorbenen

Kindern — die ersten Berichte über maligne Diphtherie bekamen wir von dort — auch solche vorhanden waren, die vorher aktiv gegen Diphtherie immunisiert waren. Im Jahre 1926 kamen auch in Deutschland die ersten Fälle zur Beobachtung. Von *Deicher* und *Agulnik*[2]) wurde zuerst hierüber berichtet. Die Letalitätsziffer der Diphtherie schnellte wieder in die Höhe (17,4%), bei der malignen Form starben von den in den ersten beiden Krankheitstagen eingelieferten Krankheitsfällen 36,3%, von den erst am 4. Tage in klinische Behandlung tretenden Patienten sogar 75% trotz reichlicher, ja überreichlicher Serumdosen (bis 100000 I.E.). In einer interessanten Studie berichtet *Königsberger*[3]) über das klassische Bild der malignen Diphtherie. Ich will auf die einzelnen Symptome nur insoweit eingehen, als hierdurch eine sichere Diagnosenstellung ermöglicht wird; betont doch *Königsberger* mit Recht, daß man über die Prognose und über therapeutische Erfolge nur dann mit Sicherheit etwas aussagen könne, wenn auch nur wirklich maligne Fälle als solche geführt würden. In seiner Statistik sind die Letalitätsziffern sogar noch erheblich höher (bis 90%) als in der Deicherschen.

Königsberger unterscheidet zwei Gruppen von Diphtheriefällen mit je zwei Unterabteilungen. In die erste Gruppe reiht er die Fälle gewöhnlicher Nasen- und Rachendiphtherie ein und trennt von ihnen die schwereren zur Ausbreitung und Deszension *(Krupp)* neigenden Fälle ab. In die zweite Gruppe gehören die von vornherein toxisch verlaufenden Fälle (maligne Diphtherie), die besonders frühzeitig Symptome von Herz-, Kapillar- und Nierenschädigung aufweisen; eine besonders infauste Prognose bieten in dieser Gruppe die mit hämorrhagischer Diathese vergesellschafteten Formen. Das Krankheitsbild der malignen Diphtherie ist ein absolut charakteristisches; derjenige, der es einmal gesehen, vor allem, der einmal den schauderhaften Fötor wahrgenommen, wird schon hierdurch sofort beim Betreten des Krankenzimmers auf die richtige Diagnose geleitet. Der Beginn ist dabei häufig relativ harmlos, Stenoseerscheinungen können bis zum Tode völlig fehlen. Bald zeigt sich jedoch, daß trotz ausreichender Serumzufuhr die mißfarbenen Rachenbeläge sich rasch ausbreiten; es fällt die flammende Rötung und ödematöse Durchtränkung des Rachenringes auf, die Halsdrüsen schwellen, ohne zu erweichen, stark an, es bildet sich ein starkes periglanduläres Ödem aus, so daß die Halskonturen völlig verstrichen sein können. Durch die enorme Schwellung im Rachen kommt es zur Erschwerung der Nahrungsaufnahme,

die Sprache wird kloßig, beim Fortschreiten des Ödems auf die Brustwand sowie in das Mediastinum bzw. den Kehlkopf können auch echte Stenoseerscheinungen hinzutreten. Inzwischen sind Insuffizienzerscheinungen von seiten des Herzens und Kreislaufes (Dilatation, Geräusche, Reizleitungsstörungen, Stauungssymptome, flatternder, kleiner Puls, auffallende Blässe der Patienten) deutlich geworden. Als Ausdruck der Nierenschädigung treten im Urin, Zylinder-Leukozyten, erhebliche Eiweißausscheidung und sehr selten Erythrozyten auf. Der Blutdruck sinkt ab, die Kinder gehen meist im Zustand der Kreislaufinsuffizienz zugrunde. Im Blute findet sich bei mäßiger Gesamtleukozytose ein Überwiegen der neutrophilen Zellen mit Linksverschiebung und Mononukleose [diese kann derartige Grade erreichen, daß *Haken*[4]) drei Fälle von maligner Diphtherie als tödlich verlaufende Monozytenangina beschrieb]. Die Thrombozytenzahl ist hierbei erheblich vermindert — in einem Fall zählten wir nur 9000 Plättchen —, das Rumpel-Leedesche Phänomen ist stark positiv, die Blutungszeit verlängert, die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens herabgesetzt. In diesem Stadium ist das Rachen- und Nasensekret gewöhnlich blutig-eitrig, auch an Haut- und Schleimhaut können Blutungen auftreten. Von *Chalier* und *Brochier*[5]) wurde bei besonders malignen Fällen ein erhöhter Harnstoffgehalt im Blutserum gefunden.

Sämtliche Autoren sind sich darüber einig, daß die Prognose der malignen Diphtherie, wie es schon der Name sagt, besonders ungünstig ist. Selbst wenn die Serumbehandlung rechtzeitig und ausgiebig erfolgt, geht ein großer Teil der Patienten zugrunde. Woran liegt nun die unerwartete Unwirksamkeit des Serums? Waren die Dosen zu gering? Wurde zu spät injiziert? War etwa das verwandte Serum unwirksam? Die erste und zweite Frage kann man nach den Erfahrungen verschiedenster Autoren mit „Nein" beantworten, da das Serum auch in vielen Fällen versagte, die rechtzeitig mit genügenden Dosen — zum Teil sogar intravenös — behandelt wurden. Zur Klärung der dritten Frage stellte *Schmidt*[6]) aus dem Behring-Institut in Marburg sorgsame Untersuchungen an. Wie verschiedene Autoren konnte auch er feststellen, daß die Bazillen der malignen Diphtherie besonders starke Toxinbildner sind. (Bei unseren 6 Patienten fanden wir nur einmal einen Diphtheriestamm, der sich im Tierversuch als normaler Toxinbildner erwies; alle übrigen Stämme waren schwer toxisch.) *Schmidt* untersuchte zuerst die Frage, ob das verwandte Serum etwa zur Bindung

der Toxine der malignen Diphtherie ungeeignet sei. In Tierversuchen konnte er sich überzeugen, daß hiervon keine Rede sein kann. Schließlich mußte noch die Möglichkeit einer Mischinfektion in Erwägung gezogen werden; es war denkbar, daß durch andere Bakterien die Giftigkeit der Diphtheriebazillen gesteigert wurde, auch konnten die Begleitbakterien selbst zu den schweren Störungen Anlaß geben. *Roux* hatte bereits in den neunziger Jahren an diese Möglichkeit gedacht, neuerdings wurde besonders von *F. Meyer*[7]) und *Finkelstein*[8]) hiermit gerechnet. Nach *Meyer* sollen es hämolytische Streptokokken sein, deren Toxine an den inneren Organen, besonders am Herzen, zu degenerativen Veränderungen führen. In gemeinsamer Arbeit mit *Finkelstein* und *Königsberger* konnte er bei 50% der Fälle von maligner Diphtherie hämolytische Streptokokken aus dem Blut bzw. aus Organen züchten; bei gleichzeitiger Injektion von Streptokokkenantitoxin *(Höchst)* und Diphtherieserum gelang es ihnen, die Letalitätsziffer der malignen Diphtherie stark herabzusetzen. Nachuntersucher, insbesondere *Friedemann*[9]), konnten sich jedoch von der günstigen Wirkung des Streptokokkenserums nicht überzeugen. Es erscheint heute auch fraglich, ob den hämolytischen Streptokokken wirklich die Bedeutung zukommt, die man ihnen noch vor kurzem beilegte. An unserer Klinik konnte *Leichtentritt* vor einigen Jahren zeigen, daß hämolytische Streptokokken bei 80% der Ärzte und des Pflegepersonals im Rachen nachzuweisen waren. Auch Patienten, besonders wenn sie bereits längere Zeit in der Klinik verweilten, beherbergten zu einem hohen Prozentsatz hämolytische Streptokokken in ihrem Rachen, ohne daß diese irgendwelche klinischen Erscheinungen machten. Beim Scharlach ist man heute bei der Bewertung der hämolytischen Streptokokken bereits sehr vorsichtig geworden. Durch seine Untersuchungen konnte *Schmidt* keinen Beweis dafür erbringen, daß die Begleitbakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken) für eine Virulenzsteigerung bzw. für den schweren Verlauf anzuschuldigen seien.

Wir müssen demnach eingestehen, daß wir bis heute noch nichts über die Gründe auszusagen vermögen, die den malignen Verlauf der Diphtherie bedingen. Die Virulenzsteigerung und die besonders starke Toxinproduktion sei zugegeben. Jedoch ist es dann unverständlich, weshalb wir bei rechtzeitiger Verabreichung genügender Antitoxinmengen den ungünstigen Verlauf nicht aufhalten können. Noch unbekannte Faktoren müssen

also im Spiel sein. Vereinzelt wurde daran gedacht, daß ähnliche Bakterien, wie wir sie bei der Plaut-Vinzentschen Angina finden, von Bedeutung sein könnten; die Befunde sind jedoch nicht einheitlich.

Bei der auch heute noch infausten Prognose der malignen Diphtherie schien jeder therapeutische Versuch gerechtfertigt zu sein. Nachdem uns bei unseren ersten beiden Fällen die allgemein geübte Therapie im Stich gelassen hatte, beschritten wir einen neuen Weg. Über den Erfolg unserer Behandlungsmethode möchte ich an Hand unserer klinischen Beobachtungen berichten.

Wir bekamen die ersten Fälle von maligner Diphtherie erst im Sommer 1929 zu Gesicht.

Bei dem ersten Patienten, einem 7½ jährigen, körperlich ausgezeichnet entwickelten Jungen erfolgte die Aufnahme am 11. Juni. 4 Tage zuvor war er mit Halsschmerzen und Schwellung der Halsdrüsen erkrankt, bald war eine starke Schwellung der Brustwand hinzugetreten; der hinzugezogene Arzt injizierte am Mittag des 4. Krankheitstages 8000 I.E.-Diphtherieserum. Wenige Stunden später gelangte der Knabe in bewußtlosem Zustande mit hochgradiger Dyspnoe und Stenose zur Aufnahme. Er zeigte das typische Bild der malignen Diphtherie (enormer Fötor, Rachen hochrot und verschwollen, mißfarbene, bräunliche Beläge, enormes Ödem von Hals und Brust, typischer Urinbefund). Es mußte sofort tracheotomiert werden. Nach Aushusten einiger blutiger Gewebsfetzen besserten sich die Stenoseerscheinungen rasch, das Sensorium wurde klar, der Patient schlief ruhig ein. Er hatte in der ersten Stunde des Klinikaufenthaltes 24000 I.E.-Diphtherieheilserum intravenös und 16000 I.E. intramuskulär bekommen. Am nächsten Tage — aus Rachen- und Nasenabstrichen waren inzwischen Diphtheriebazillen gezüchtet worden — war das Kind relativ munter; trotzdem erhielt es nochmals 50000 I.E., die Hälfte davon intravenös. Am folgenden Tage war eine leichte Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu verzeichnen; obwohl keine Stenoseerscheinungen mehr vorhanden waren, wurden nochmals 30000 I.E. Diphtherieserum und 50 ccm Streptokokkenserum-Höchst teils intravenös, teils intramuskulär verabfolgt. In den Nachmittagstunden trat eine deutliche Blutungsneigung von Haut und Schleimhäuten hinzu, die Thrombozytenzahl war auf 9000 gesunken, das *Rumpel-Leede*sche Phänomen war stark positiv. Weder aus dem Rachen, noch aus der Nase bzw. dem Trachealsekret konnten hämolytische Streptokokken gezüchtet werden. Trotz dieses negativen Befundes erhielt der Knabe an den beiden folgenden Tagen nochmals je 25 ccm Streptokokkenserum (*Mandelbaum*) Zur Hebung der Resistenz wurde außerdem eine größere Menge mütterliches Blut transfundiert, obgleich keine Anämie bestand. In den beiden letzten Tagen (15. und 16. Juni) war die Temperatur normal; der höchste vorher beobachtete Anstieg betrug 38,8°. Trotz dauernder Exzitation wurden die Insuffizienzerscheinungen des Herzens und Kreislaufes immer deutlicher, das Kind starb in diesem Zustande in den Abendstunden des 16. Juni. Die vorgenommene Autopsie zeigte das typische Bild des schwer diphtheriegeschädigten Organismus.

Man wird nicht behaupten können, daß wir in dem vorliegenden Falle zu wenig Serum verabfolgt hätten, da der Patient insgesamt 120000 I.E.-Diphtherieserum und 100 ccm Streptokokkenserum — einen großen Teil hiervon intravenös — erhalten hatte. Durch die Tracheotomie waren zwar die Stenoseerscheinungen prompt beseitigt worden die Beläge und das Ödem wurden jedoch durch das zugeführte Serum nicht im geringsten beeinflußt, wir mußten im Gegenteil eine dauernde Zunahme der Symptome verzeichnen.

2 Monate später sahen wir den zweiten Fall, ein 9½ jähriges, sehr kräftiges Mädchen. Obwohl der Erkrankungsbeginn hier erst 24 Stunden zurück lag, bestand bereits ein enormes Ödem am Hals, der Rachen war völlig verschwollen und mit mißfarbenen, gelbbraunen Belägen bedeckt. Die Temperatur im After betrug 38,2°, hierbei angelegte Blutkulturen blieben steril. Im Urin waren weder Eiweiß, noch Zylinder nachzuweisen! Innerhalb der ersten beiden Tage erhielt das Kind insgesamt 100000 I.E.-Diphtherieheilserum, die Hälfte hiervon intravenös. Der Verfall war jedoch nicht aufzuhalten. Das Kind erlag 4 Tage später der schweren Kreislaufschwäche.

Wir hatten bei diesem Kinde zuerst an eine Rachenphlegmone gedacht und deshalb von otologischer Seite eine Inzision vornehmen lassen, die selbstverständlich erfolglos blieb (auch von andern Autoren ist wegen der gleichen fälschlichen Annahme verschiedentlich inzidiert worden). Von der Zufuhr von Streptokokkenserum hatten wir bei dieser Patientin mit Rücksicht auf den ersten Mißerfolg Abstand genommen. Daß die Serumapplikation hier rechtzeitig (24 Stunden nach Beginn der Erkrankung) und auch wirksam erfolgte — von *Schmidt* wird besonders die intravenöse Injektion bei der malignen Diphtherie empfohlen —, dürfte außer Zweifel stehen. Trotzdem müssen wir einen völligen Versager der Serumbehandlung verzeichnen.

Bei dem dritten Patienten, einem 6 jährigen Mädchen, lag der Erkrankungsbeginn bereits 4 Tage zurück. Bei der Aufnahme sahen wir ein apathisches Kind mit schnarchender Atmung, blutig-eitrigem Schnupfen und einer starken Halsdrüsenschwellung mit periglandulärem Ödem. Der Rachenbefund war der gleiche wie bei den ersten Fällen. Es bestand ein enormer Fötor, der Puls war klein und weich, im Urin bestand neben starker Albuminurie eine reichliche Abscheidung von granulierten Zylindern und Leukozyten. In den Abstrichen von Nase, Rachen und Auge wurden Diphtheriebazillen nachgewiesen, im Rachen nebenbei Pneumokokken, jedoch keine Streptokokken. Das Kind erhielt sofort 50000 I.E.-Diphtherieserum. Gleichzeitig gaben wir in Analogie zu den guten Erfolgen bei der Plaut-Vinzentschen Angina 0,15 Neosalvarsan intravenös*). Am nächsten Tage war eine deutliche Besserung zu verzeichnen.

*) Ich möchte hier ausdrücklich bemerken, daß wir niemals bei unseren Fällen von maligner Diphtherie an eine Lues dachten. Die Wassermannsche Reaktion, die bei jedem Patienten der Klinik ausgeführt wird, war bei allen Fällen eindeutig negativ.

das Ödem war zurückgegangen, die Rachenbeläge begannen sich zu demarkieren; wir gaben nochmals 0,15 Neosalvarsan intravenös mit dem Erfolge, daß wir am nächsten Tage einen weiteren Fortschritt sahen. Das Ödem war erheblich zurückgegangen, der Schnupfen weniger stark, der Fötor deutlich geringer, die Beläge erheblich verkleinert. Die Temperatur war inzwischen zur Norm abgesunken. Die Herzaktion war regelmäßig und mittelkräftig, der Puls jedoch noch sehr weich und klein; das Kind erhielt auch an diesem Tage 0,15 Neosalvarsan intravenös. Leider kam es in den Nachmittagstunden unter den Zeichen des akuten diphtherischen Herztodes ad exitum.

Trotz des tödlichen Ausganges hatten wir in diesem Falle den Eindruck, daß unter der Behandlung eine erhebliche Besserung eingetreten war. Wir wandten deshalb bei den folgenden Fällen neben der Serumbehandlung regelmäßig die Salvarsaninjektion an.

Der nächste Patient, ein 8jähriger kräftiger Knabe, trat erst am dritten Krankheitstage in klinische Behandlung. Auch hier war wieder der typische Befund der malignen Diphtherie (Fötor, periglanduläres Ödem mit starker Drüsenschwellung, hintere Rachenwand vorgewölbt, schmierige, bräunliche Membranen im Rachen, die über die Tonsillen hinwegschritten, starkes Ödem nebst flammender Rötung des gesamten Rachenringes, nephrotischer Urinbefund). Aus den Rachenabstrichen wurden neben Diphtheriebazillen Pneumokokken gezüchtet. Die Temperaturen schwankten zwischen 38 und 39°. Außer 55000 I.E.-Diphtherieserum (30000 davon intravenös) erhielt der Patient im Laufe von 3 Tagen 0,5 Neosalvarsan intravenös. Das Kind war einige Tage noch schwer krank, verschiedentlich traten Kollapse auf, die mit Kardiazolinjektionen bekämpft werden mußten. Die Erscheinungen der malignen Diphtherie gingen jedoch rasch zurück. Bereits am zweiten Tage begannen die Membranen sich abzulösen, wir entfernten mit der Schere zirka 3 Stücke von Zehnpfennigstückgröße. In der Rekonvaleszenz — die Erscheinungen von seiten des Kreislaufes waren erst nach etwa 14 Tagen verschwunden — traten ziemlich schwere Lähmungen des Gaumensegels und der Beine auf. Auch diese wurden überwunden, 8 Wochen nach dem Erkrankungsbeginn war das Kind geheilt und ist auch in der Folgezeit gesund geblieben.

Bei dem fünften Patienten handelte es sich um einen 4½jährigen Knaben. Der Erkrankungsbeginn lag hier bereits 4 (!) Tage zurück. Es bestand eine stark erschwerte Atmung, furchtbarer Fötor, typischer Rachenbefund, Drüsenschwellung, Ödem, Nierenschädigung. Innerhalb von 24 Stunden wurden 65000 I.E.-Diphtherieserum appliziert, 50000 hiervon intravenös; gleichzeitig wurden 3 Tage hintereinander je 0,15 Neosalvarsan intravenös injiziert. Am Abend des zweiten Tages war eine deutliche Blutungsneigung und starkes Nasenbluten zu verzeichnen! Nach 4 Tagen war die Temperatur zur Norm herabgesunken, die Beläge und das Ödem waren nach 6 Tagen restlos geschwunden. Noch längere Zeit hindurch bestand eine deutliche Herzinsuffizienz, zu der in der dritten Woche eine Gaumensegellähmung hinzutrat. Die Diphtheriebazillen, die sich im Meerschweinchenversuch als sehr starke Toxinbildner erwiesen, waren erst nach 12 Tagen verschwunden.

Bei dem sechsten und letzten Patienten handelte es sich um einen 6jährigen Knaben. Der Erkrankungsbeginn lag erst 24 Stunden zurück, trotzdem war der Symptomenkomplex völlig ausgebildet. Die Temperatur betrug 39,6°,

es bestand ein starker Fötor, Drüsenschwellungen, Ödem, enorme Beläge und Herzinsuffizienz. Innerhalb von 3 Tagen verabfolgten wir hier 56000 I.E.-Diphtherieserum (21000 intravenös) sowie 3×0,15 Neosalvarsan. Das Herz erholte sich hier relativ rasch. Am Ende der zweiten Woche trat eine Gaumensegellähmung auf. Wenige Wochen später konnten wir den Knaben als geheilt entlassen.

Vergleichen wir die Behandlungserfolge unseres — wenn auch recht kleinen — Materials, so müssen wir feststellen, daß die nur mit Serum behandelten Fälle beide starben. Die Zufuhr von Streptokokkenserum in großen Dosen war nicht imstande, den ungünstigen Ausgang aufzuhalten. Von den 4 mit Serum und Salvarsan gleichzeitig behandelten Fällen starb nur einer; auch bei diesem war unter der Behandlung eine derartige Besserung zu verzeichnen, wie wir sie bei den ersten Fällen niemals sahen. Einen akuten diphtherischen Herztod — um einen solchen handelte es sich ja hier — haben wir aber auch schon früher bei *nicht malignen* Fällen beobachten können, und es ist sehr fraglich, ob der letale Ausgang hier auf das Konto der *malignen* Diphtherie zu buchen ist. Wir können bisher nichts darüber aussagen, wie wir uns die Wirkung des Salvarsans bei der malignen Diphtherie vorstellen sollen; eine Schädigung — etwa der Leber — haben wir trotz der großen Salvarsandosen niemals beobachtet. Mit den Erfolgen dieser Behandlungsmethode sind wir jedoch so zufrieden, daß wir sie in jedem weiteren Falle anwenden werden und ihre Anwendung empfehlen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *von Bokay*, D. Med. Wschr. 1928. S. 1280. — [2]) *Deicher* und *Agulnik*, D. Med. Wschr. 1927. S. 825. — [3]) *Königsberger*, Arch. f. Kinderh. Bd. 84 1928. S. 265. — [4]) *Haken*, D. Med. Wschr. 1927. S. 565. — [5]) *Chalier* und *Brochier*, Paris med. 1927. Nr. 41. S. 268. — [6]) *Schmidt*, D. Med. Wschr. 1927. S. 1810. — [7]) *F. Meyer*, D. Med. Wschr. 1928. S. 215. — [8]) *Finkelstein* und *Königsberger*, D. Med. Wschr. 1928. S. 218. — [9]) *Friedemann*, D. Med. Wschr. 1928. S. 789.

III.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
[Dir.: Prof. *v. Mettenheim*].)

Die Kolivakzinetherapie der toxischen Säuglingsdyspepsie.

Von

Prof. Dr. K. SCHEER und Dr. GEORG ABRAHAM.

Wenn auch die toxische Dyspepsie im Säuglingsalter, die Cholera infantum, die, früher hauptsächlich in den Sommermonaten auftretend, eine der Hauptursachen der großen Säuglingssterblichkeit war, in der letzten Zeit erheblich an Zahl zurückgegangen ist, so ist dennoch ihre Behandlung und Heilung, beruhend auf richtiger Erkenntnis ihrer Ätiologie, nicht weniger wichtig geworden, zumal die große Mortalität bei Darmstörungen in fast allen südlicheren und daher wärmeren Ländern, wie z. B. Spanien (nach *Velasco Pacharo*, pediatria espan. 18, 1929), mit unveränderter Heftigkeit fortbesteht. Die in Deutschland durch *Finkelstein* inaugurierte und lange Zeit herrschende Auffassung einer rein alimentär bedingten Ätiologie dieser Krankheit ist jetzt wohl in dieser strengen Form nicht mehr haltbar. Vielmehr gewinnt die Anschauung, daß mehr bakterielle Einflüsse maßgebend sind, für das Zustandekommen der toxischen Dyspepsie immer mehr wieder an Boden. Schon *Escherich*, der Entdecker des Bakterium coli, hat die überragende Bedeutung dieses Bazillus für die Physiologie und auch die Pathologie des Säuglings erkannt, oder zum mindesten geahnt. Er versuchte das Zustandekommen der schweren Dyspepsie mit dem Kolibazillus in Verbindung zu bringen (Kongreß innere Medizin, Karlsbad 1899) und nimmt an, daß entweder die Kolibazillen unter bestimmten Bedingungen, wie Wärme usw. andere Eigenschaften annehmen, „wild werden" und so pathogen wirken, oder daß fremde pathogene Stämme in den Körper eindringen. Der Beweis für diese Anschauung konnte aber nicht erbracht werden. Ebenso erging es zahlreichen anderen Autoren, welche entweder ebenfalls den Kolibazillus oder andere Bakterien als Erreger der Säuglingsdyspepsie beschuldigten (*Le-*

sage, Rossi-Doria, Besson, Salés und andere), so daß *Marfan* annimmt, daß es sich überhaupt um einen bisher noch unbekannten Erreger handelt.

Einen Schritt weiter in der Erkenntnis führte *Moro,* der an der Leiche zeigen konnte, daß bei schwerer Dyspepsie der normalerweise sterile Dünndarm von Koli besiedelt sei, daß also eine endogene Infektion respektive Invasion stattgefunden hatte. Dieser pathologische Zustand wurde später auch am lebenden Säugling mit Hilfe der Duodenalsonde durch *Bessau-Bossert* und durch *Scheer* bestätigt. *Scheer*[1]) konnte damals, 1920, feststellen, daß sich bei schweren Dyspepsien so gut wie immer im Duodenum Kolibazillen fanden, im Magen jedoch nur dann, wenn die Magenazidität nicht zu hoch war. Das bedeutet, daß die Kolibazillen, die ins Duodenum aufgestiegen waren, von da aus dauernd in den Magen einwanderten, und hier periodisch durch die zwischen den Mahlzeiten ansteigende Magensaftazidität abgetötet werden. Das Fehlen von Koli im Magen bei hoher Azidität beweist also noch nicht auch das Fehlen von Koli im Duodenum. Reichlicheres Vorhandensein im Magen läßt aber mit Sicherheit auf endogene Infektion des Duodenums mit Koli schließen. Auf dieser Erfahrung hat *Scheer*[2]) dann eine einfache Technik zum Nachweis dieses Zustandes der Koliinvasion gemacht. Dieses Verfahren wird bei der Besprechung unserer weiteren Untersuchungen und Ergebnisse eine Rolle spielen.

Bei seinen damaligen Untersuchungen, 1920, versuchte *Scheer* (l. c.), weiter auch schon die mittels der Sonde aus Magen und Duodenum dyspeptischer Säuglinge gewonnenen Kolistämme darauf zu prüfen, ob sie gegenüber solchen aus den Fäzes gesunder Kinder gezüchteten Stämmen irgendwelche Besonderheiten aufwiesen. Er benutzte dazu die Methode von *Nißle,* welche durch Bestimmung des antagonistischen Indexes festzustellen erlaubt, wie groß das Überwucherungsvermögen der Kolistämme gegenüber Typhusbazillen ist, eine Methode, die auch schon *Langer* auf aus Säuglingsfäzes gezüchtete Koli angewendet hatte. Er konnte damals feststellen, daß die aus Magen und Duodenum dyspeptischer Säuglinge gewonnenen Koli, die also die endogene Invasion, d. h. den Aufstieg aus den unteren Darmpartien bis zum Magen schon vollendet hatten, durchweg ein sehr starkes Wucherungsvermögen, also einen hohen ant-

[1]) Jahrbuch für Kinderh. Bd. 92. 1920.
[2]) Zeitschr. für Kinderh. Bd. 32. 1922.

agonistischen Index zeigten, gegenüber banalen, aus Fäzes gesunder Kinder stammenden Stämmen.

Damit war damals schon gezeigt, daß diese bei dyspeptischen Säuglingen gefundenen Stämme besondere Eigenschaften besitzen. Auch *Plantenga* nahm in Analogie zur Kälberruhr, einer der Dyspepsie verwandten Tierkrankheit an, daß es sich bei der toxischen Säuglingsdyspepsie um eine durch Koli verursachte Krankheit handelt. Später, 1923, stellte dann auch *Adam* mit seinen Mitarbeitern bei seinen Prüfungen der kulturellen Eigenschaften der Darmbakterien fest, daß diejenigen Koli, die er im Darm von an Intoxikation gestorbenen Säuglingen fand, kulturell besondere Eigenschaften besaßen. Der von ihm so benannte Dyspepsiekoli soll sich durch stärkeres Gärungsvermögen, besonders auch von Saccarose und Sorbit auszeichnen.

Im Verlauf seiner weiteren Untersuchungen konnte *Scheer* 1926/27 beobachten, daß die auf seine Weise gewonnenen Kolistämme in der Tat für Säuglinge pathogene Eigenschaften haben und dyspepsieerzeugend wirken. (Tagung südwestdeutscher Kinderärzte, Tübingen 1928, 27. Mai.)

Vor einiger Zeit, 1928, konnte auch *Abraham*[1]) eine Epidemie bei mehreren Säuglingen beobachten, charakterisiert durch gehäuftes Erbrechen und subtoxische Zustände, die, wie er nachweisen konnte, durch bestimmte pathogene Kolirassen mit besonderen Eigenschaften hervorgerufen war.

Der Gedanke lag nun nahe, eine wirksame Therapie gegen die schweren Säuglingsdyspepsien und enteral bedingte Intoxikationen durch spezifische Behandlung zu suchen. Schon früher war der Versuch dazu mit Hilfe von Koliserum gemacht worden, zuerst von *Plantenga,* der dazu Stämme von Zysto-Pyelitis verwandte, Versuche, die von *Hamburger* fortgesetzt wurden, wobei Stämme von Kälberruhr als Basis dienten. *Langer* und *Mengert* stellten ein Serum her mittels Kolistämmen, die einen hohen antagonistischen Index nach *Nißle* aufwiesen, und in letzter Zeit, 1928, wurde durch *Adam* ein Dyspepsiekoliserum am Meerschweinchen ausgewertet. Ähnliche Versuche stellte *Abraham* an, und konnte damit Meerschweinchen gegen die mehrfache tödliche Dosis sicher schützen.

Die mit den verschiedenen Koliseren klinisch erzielten Erfolge waren aber bisher nicht so überzeugend, so daß sich diese

[1]) Jahrbuch für Kinderh. Bd. 113 und 115. 1929.

Methoden nicht einbürgern konnten. Sie waren zum Teil selbst von ihren Autoren nur als unterstützende Maßnahmen gedacht.

Nachdem wir bestimmte Kolistämme, deren pathogene Wirkung, wie oben erwähnt, erwiesen war, in Händen hatten, schlugen wir deshalb einen anderen Weg ein, und wir stellten eine sensibilisierte Kolivakzine aus solchen Stämmen her.

Zur Gewinnung dieser Vakzine war es natürlich notwendig, daß die Stämme wirklich pathogen waren. Bei *Scheers* früheren Prüfungen von Kolistämmen mit dyspepsieerzeugenden Eigenschaften hatte es sich herausgestellt, daß die kulturellen Merkmale, die *Adam* für seinen Dyspepsiekoli angab, nicht charakteristisch genug waren. Unsere pathogenen Stämme zeigten zwar auch verstärktes Gärungsvermögen und meistens auch Saccarose- und Sorbitvergärung, jedoch waren diese Merkmale einmal nicht bei allen vorhanden, und andererseits zeigten auch banale Stämme dieses Gärungsvermögen. Auch aus *Abrahams* damaligen Untersuchungen geht hervor, obwohl er sicher pathogene Stämme in Händen hatte, daß er die kulturellen Unterscheidungsmerkmale gegenüber Normalkoli, wie sie *Adam* angegeben hatte, nicht fand, er sprach aus diesem Grunde direkt von einer neuen Rasse, die er A 6 benannte[1]).

Die bisher bekannten Merkmale schienen uns daher nicht ausreichend genug. Wir prüften deshalb die zur Verwendung gelangenden Stämme auch auf ihre Pathogenität im Tierversuch gegenüber Mäusen und stellten fest, daß sie durchweg gegen diese Tiere eine meist recht große Pathogenität besitzen, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Die pathogenen Stämme ergeben noch eine Mortalität von meist 100%, in einigen Fällen von 66% bei einer Konzentration der Aufschwemmung, die bei apathogenen Kontrollstämmen überhaupt keine Wirkung erkennen ließ. Als Kontrollen wurden Koli aus den Fäzes von gesunden Frühgeburten gezüchtet, die auch noch keine Dyspepsie durchgemacht hatten, die also, wie auch das Tierexperiment ergab, apathogene Koli beherbergen. Es gibt natürlich auch außerhalb des kranken Säuglingsdarmes solche mäusepathogenen Koli, denn auch der kranke Säugling hat sie von irgendwoher bezogen, aber bei solchen Stämmen außerhalb des Säuglings fehlt das Kriterium, daß sie für Säuglinge pathogen sind.

---

[1]) Ztrlbl. Bact. I. 113. 1929.

Tabelle.

Kolistämme im Tierversuch.

Mit der gleichen Menge der Aufschwemmung der zu prüfenden Kolikultur werden jeweils 3 Mäuse intraperitoneal injiziert. In der Tabelle ist angegeben, wieviele von den 3 Mäusen jeweils zugrunde gegangen sind.

Name des Kolistammes	0,005	0,0075	0,011	0,025
	Zahl der toten Mäuse			
Pathogene Stämme:				
Hel.	3	3	3	3
Wo.	3	2	2	3
Reis.	2	3	3	3
Lech.	2	2	3	3
Ros.	0	3	3	3
Hor.	0	2	3	3
Schn.	0	1	3	3
Kl.	0	0	2	3
Tu.	0	0	2	3
Apathogene Stämme:				
Scha.	0	0	0	2
Mo.	0	0	0	1
Au.	0	0	0	0
Stick.	0	0	0	0
Laun.	0	0	0	0
Rö.	0	0	0	0
Heil.	0	0	0	0

Zur Herstellung unserer Vakzine wurden also nur solche Stämme verwendet, die einmal von toxischen Säuglingen, aus deren Magen respektive Duodenum gezüchtet, stammten, die also schon die Aszension vom unteren Darm bis zum Magen durchgeführt hatten, vor allem solche, die sich als sicher säuglingspathogen erwiesen hatten, und die endlich auch noch die geforderte Mäusepathogenität besaßen.

Mit dieser so hergestellten und auf besondere Weise sensibilisierten Kolivakzine[1]) wurden nun alle eingelieferten toxischen Säuglingsdyspepsien behandelt. Über den klinischen Verlauf wird weiter unten berichtet werden. Es sei hier nur kurz vorweggenommen, daß, obwohl die Kinder durchweg noch sehr jung, zwischen 1—6 Monate alt, also besonders gefährdet, und

[1]) Die Vakzine wird jetzt fabrikmäßig von der I. G. Farbenindustrie Höchst hergestellt. Auch dieses Präparat gab in unseren Händen die gleich guten Erfolge wie unsere ursprüngliche Vakzine. Sie wird zu Zwecken der Nachprüfung gern zur Verfügung gestellt, und es wäre sehr erwünscht, wenn bald von anderen Seiten über die damit gemachten Erfahrungen berichtet werden könnte.

alle sehr schwer krank waren, nichtsdestoweniger alle mit vollem Erfolg mit dieser Vakzinetherapie behandelt wurden. Die Entgiftung trat jeweils prompt ein, und alle heilten in recht kurzer Zeit.

Bei der klinischen Prüfung unserer Vakzine, die im Sommer und Herbst vorigen Jahres mit unserer eigenen und dieses Jahr Jahr mit der fabrikmäßig hergestellten Vakzine vorgenommen wurde, wurde eine strenge Auswahl der Fälle vorgenommen, und nur ganz schwere Krankheitsbilder, die alle oder den Großteil der Symptome der sogenannten alimentären Dyspepsie aufwiesen, dieser Behandlung unterworfen. Als besonderes Kriterium der echten Toxikose galt uns, daß aus dem Magen, der steril ausgehebert wurde, toxische Kolistämme gezüchtet werden konnten. Auf diese Weise erklärt sich die vielleicht klein scheinende Zahl der bisher behandelten Fälle. Andererseits sind gerade unsere Erfolge um so höher zu bewerten, als sie an einem ausgesucht schweren Material von bisher 14 Fällen erzielt wurden, und alle Kinder ohne Ausnahme gerettet werden konnten, ein Resultat, das wohl mit keiner anderen Therapie hätte erzielt werden können. Die gute Wirksamkeit unserer Kolivakzine trat besonders deutlich hervor, als zwei Intoxikationen zur Einlieferung kamen, zu einer Zeit, als unser Vorrat an Vakzine aufgebraucht und die fabrikmäßige noch nicht fertig war. Diese beiden Kinder konnten also nicht spezifisch behandelt werden, und mit den bekannten alimentären Maßnahmen gelang es nicht, diese beiden Kinder zu retten. Auch auf den Umstand muß noch hingewiesen werden, daß die zur Behandlung kommenden Fälle nicht nur sehr schwer krank, sondern auch fast durchweg sehr jung, zwischen 1 und 6 Monate, also in einem Alter waren, in welchem erfahrungsgemäß die Intoxikation besonders verhängnisvoll zu verlaufen pflegt.

Bezüglich der technischen Einzelheiten der Vakzinebehandlung wäre folgendes zu bemerken: Nach den bisherigen Erfahrungen genügt im allgemeinen eine dreimalige subkutane Injektion von 20, 40 und 80 Millionen Keimen in aufeinanderfolgenden Tagen, es kann jedoch ohne Gefahr auch bis 150—200 gesteigert werden, je nachdem wie der Körper reagiert. Als Zeichen, daß der Organismus auf die Vakzine reagiert, ist anzusehen, wenn sich am Abend des Tages der Injektion eine teils höhere, teils niedrigere Temperaturzacke zeigt; wir weisen auf die Zacken in den einzelnen Kurven besonders hin. Dieses Reaktionsfieber ist daher erwünscht. Bei nicht dyspepsischen

Säuglingen ruft die Vakzine kein Fieber hervor. Dem Wesen einer Vakzine entsprechend dauert es natürlich 2—4 Tage bis die volle Wirkung eintritt. Weiterhin möge betont werden, daß die Vakzine natürlich nicht antidyspeptisch, sondern antibakteriell und antitoxisch wirkt, also gewissermaßen umstimmend. Dadurch wird das Kind entgiftet, hat aber weiter seine prognostisch günstig zu beurteilende Dyspepsie, die mit alimentären Maßnahmen (Tee, Buttermilch, 10 % Reisschleim, Eiweißmilch usw.) rasch gebessert werden kann. Es ist wohl unnötig, zu betonen, daß man natürlich so rasch wie möglich spritzen soll.

Gegenüber der früher gebräuchlichen Behandlung der toxischen Dyspepsie besteht bei der Vakzinetherapie folgender Vorteil: Die bisherigen Maßnahmen bestanden in Zufuhr von großen Flüssigkeitsmengen und in Hungerdiät. Man versuchte dadurch die Intoxikation zu beseitigen, andererseits wurden aber durch den Hungerzustand das Kind selbst stark gefährdet.

Bei unserer Vakzinetherapie wird die Entgiftung durch die spezifischen Injektionen erzielt, infolgedessen spielen die diätetischen Maßnahmen nur eine sekundäre Rolle. Man wird natürlich den meist bestehenden großen Wasserverlust auch durch Flüssigkeitszufuhr in den bekannten Formen bekämpfen, dagegen braucht man nicht hungern zu lassen, sondern kann mit den gebräuchlichen antidyspeptischen Nahrungen das Kind ernähren, natürlich in etwas reduzierten Mengen. Daß auf diese Weise die durch den Hunger drohende große Gefahr wegfällt, ist ein weiterer Vorteil der Vakzinetherapie.

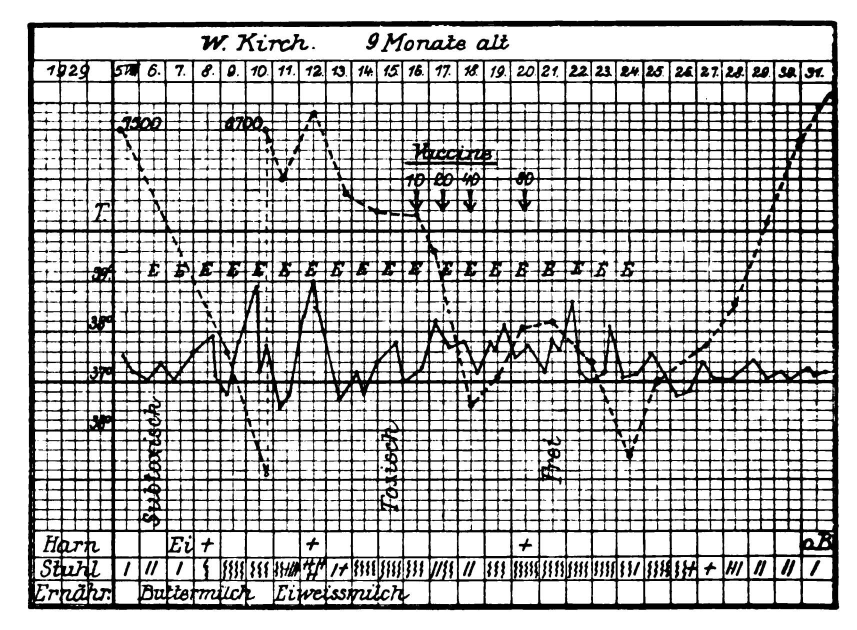
Im folgenden sind kurz im Auszug die Krankengeschichten und Kurven der behandelten echten sogenannten alimentären Intoxikationen zusammengestellt.

1. Bei dem ersten der behandelten Kinder (s. Kurve 1), einem 9 Monate alten Säugling, mit einem Gewicht von 6030 g fand sich bei der Aufnahme neben einer starken Angina ein über den ganzen Körper verbreitetes mischinfiziertes Ekzem. Die Stühle waren zuerst gut, es wurde Malzsuppe in Menge von 600 g verordnet, die auch die ersten Tage sehr gut vertragen wurde. Die Angina klang ab, die Temperaturen waren wieder normal, das Ekzem ging zurück, jedoch fiel in den letzten Tagen, bevor sich der Zustand des Kindes rapid verschlechterte, auf, daß das Kind ein etwas pastöses Aussehen hatte. Im Urin fanden sich keine pathologische Bestandteile. Plötzlich wurden die Stühle sehr schlecht, stärkstes Erbrechen setzte ein, rapide Gewichtsabnahme, das Kind verfiel schnell in einen toxischen Zustand. Es wurden vier Injektionen von 10, 20, 40 und 80 Millionen Keimen vorgenommen.

Jeweils nach jeder Injektion trat abends eine Fieberzacke bis 38,5° auf. Trotzdem die Stühle sich nicht besserten, war der Allgemeinzustand aber

gegen die Tage vorher bereits am zweiten Tag nach Beginn der Vakzinebehandlung unbedeutend besser, die toxischen Symptome waren geschwunden, das Sensorium war frei, das Kind trank wieder selbständig. Nach und nach besserten sich auch die Stühle und das Kind konnte bald gesund entlassen werden.

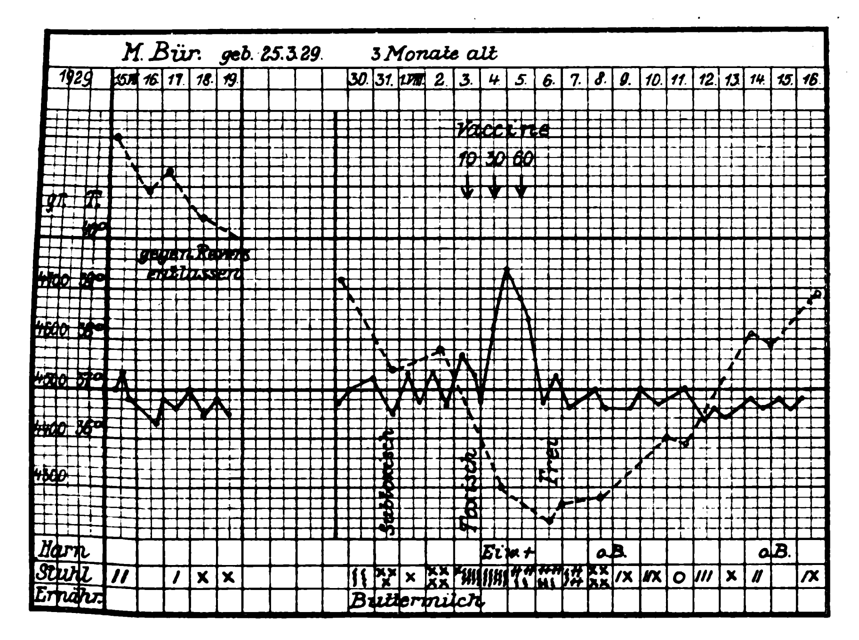
Epikrise: Bei einem sich im Anschluß an eine Angina einstellenden Zustand von schwerster Intoxikation mit starkem Gewichtsverlust tritt ein sofortiger Umschlag und schnelle Entgiftung nach viermaliger subkutaner Vakzineinjektion ein.



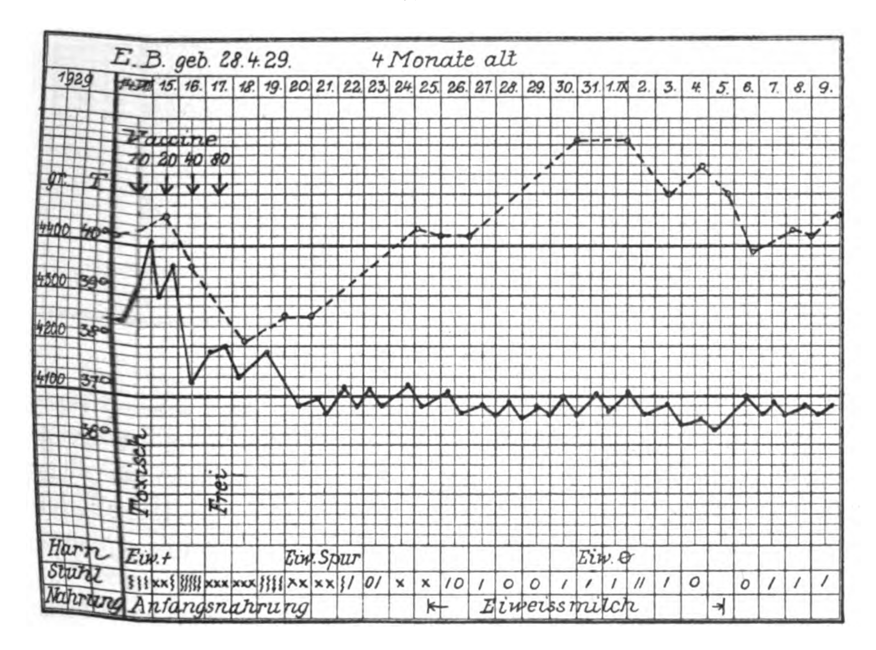
Kurve 1.

2. Der nächste Fall (s. Kurve 2) wird wegen dyspeptischer Ernährungsstörung eingewiesen, wird aber am achten Tage nach der Aufnahme bei noch bestehenden dyspeptischen Stühlen und im Zustand dauernder Gewichtsabnahme trotz dringenden Abratens von den Eltern nach Hause genommen. 5 Tage später wird das Kind in subtoxischem Zustand, der sich schnell bis zur schweren Intoxikation steigert, wieder eingeliefert. Innerhalb 6 Tagen tritt eine Gewichtsabnahme von 470 g ein. Es werden zuerst alimentäre Maßnahmen versucht, als aber am sechsten Tag der Zustand sehr bedrohlich wird, wird Vakzine injiziert mit dem Erfolg, daß das Kind 3 Tage nachher bei voller Besinnung ist und eine ungestörte Rekonvaleszenz durchmacht.

Epikrise: Bei einem dyspeptischen Kind mit einem toxischen Rezidiv nach einer Ernährungsstörung wird zuerst mit alimentären Maßnahmen (Teepause, dann Buttermilch ohne Zusatz) eine Entgiftung versucht, nach Mißlingen derselben wird diese durch Vakzinebehandlung erreicht sowie völlige Heilung.



Kurve 2.

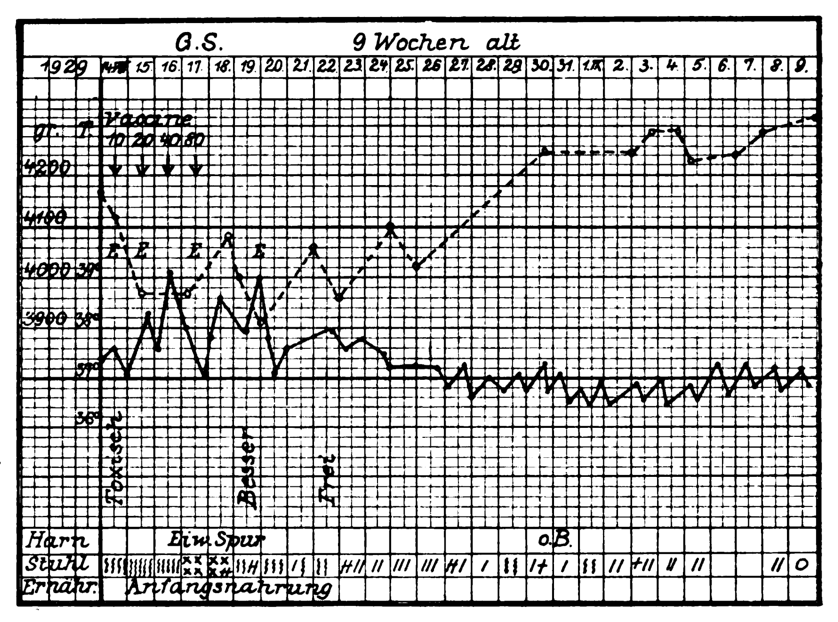


Kurve 3.

3. Das nächste Kind (s. Kurve 3) wurde in völlig toxischem Zustand nach 5 Tage lang bestehender Ernährungsstörung eingeliefert. Sehr schlechtes Aussehen, häufige spritzende Stühle. Es wird sofort Vakzine injiziert, worauf

das Kind nach 2 Tagen entgiftet ist; die Gewichtsabnahme kommt ohne Infusion zum Stillstand und biegt um, trotz bestehender dünner Stühle. Nach kurzer Zeit völlige Heilung.

4. Der folgende Patient (s. Kurve 4) hat seit 7 Tagen durchfällige Stühle. Das 9 Wochen alte Kind wurde 8 Tage vorher wegen beginnender Menses der Mutter abgestillt und erhielt 5mal 150 Zweidrittelmilch plus ein Teelöffel Zucker. Das sehr schlecht aussehende Kind ist in völlig benommenem Zustand und erbricht jede Nahrung. Sofortige Vakzinebehandlung. Das Gewicht hält sich, der Zustand ist während zwei Tagen unverändert, dann setzt eine rapide Entgiftung ein, in den nächsten Tagen werden noch einige Temperaturzacken beobachtet. Glatter Heilungsverlauf, während in der nächsten Zeit die Stühle sogar noch vermehrt und dyspeptisch waren.



Kurve 4.

Epikrise: Schwerste Intoxikation bei einem sehr jungen Säugling 8 Tage nach dem Abstillen, wobei das Kind zu große Nahrungsmengen erhalten hatte. Durch Vakzinebehandlung wurde eine rapide Entgiftung herbeigeführt und ein glatter Heilungsverlauf, obwohl die Stühle noch einige Zeit weiter dyspeptisch waren.

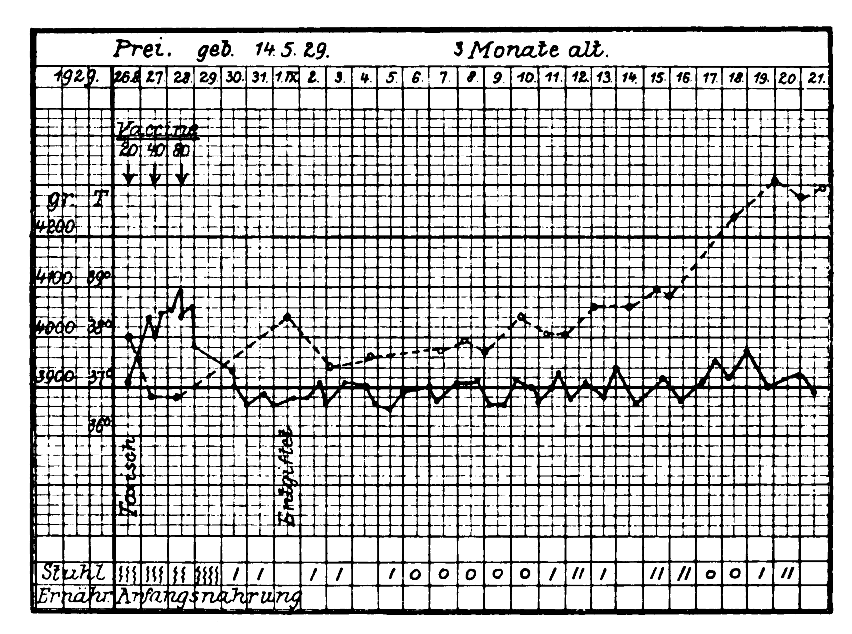
5. Ein Säugling (s. Kurve 5) im Stadium des Abstillens erhält seit 5 Tagen nur 2mal Brust- und 4mal Halbmilch. Seit 3 Tagen besteht Durchfall, ein Tag vor der Aufnahme setzt Erbrechen, am Tage Fieber und Krämpfe ein. Sofortige Vakzinebehandlung bewirkt eine sehr rasch vor sich gehende Entgiftung. Das Gewicht fällt noch einen Tag länger stark ab, dann aber steigt es wieder, das Kind trinkt gut, ohne zu erbrechen. Die Stühle sind noch einige Tage weiter dyspeptisch und werden dann normal. Glatter Heilungsverlauf.

Epikrise: Während des Abstillens tritt bei einem 6 Monate alten Kind mit nur 4200 g Gewicht eine echte sogenannte alimentäre Intoxikation ein, durch dreimalige Vakzinebehandlung prompte Entgiftung bei noch während einiger Tage weiter bestehender Dyspepsie.

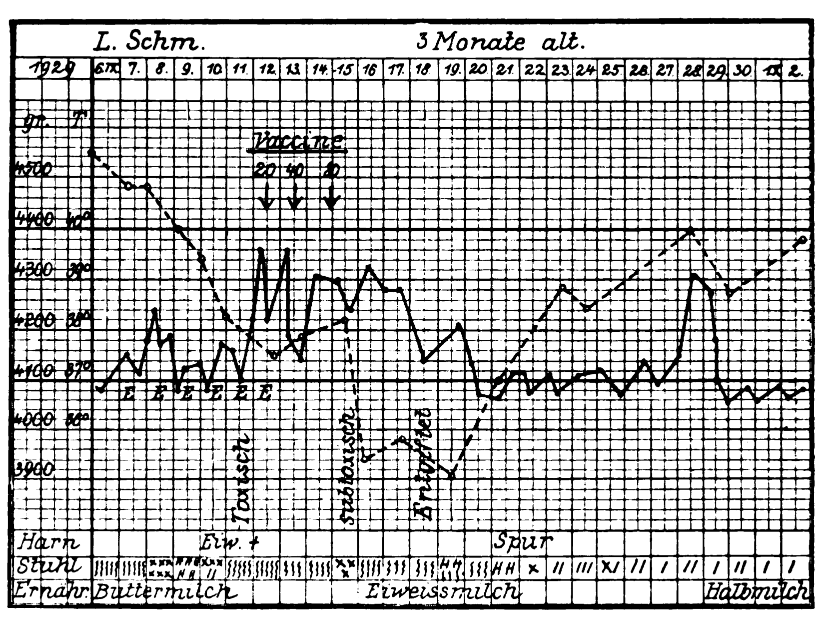
6. Ein halbjähriges Kind (s. Kurve 6) in stark reduziertem Ernährungszustand (4690 g schwer) hat täglich 4—5 schleimige dünne Stühle, der Turgor und Tonus sind stark herabgesetzt, die Fontanelle ist eingesunken, mit typischer, großer Atmung. Es wird sofort eine Vakzinebehandlung vorgenommen, die Entgiftung tritt erst nach der fünften Injektion mit 160 Millionen Keimen ein, auch hier ist der weitere Heilungsverlauf ungestört.

Kurve 5.

7. Dieser Fall (s. Kurve 7) stellt insofern eine Abart dar, als es sich nicht um eine reine Form der sogenannten alimentären Intoxikation handelt, sondern um eine Komplikation mit Kruse-Sonne-Ruhr. Es betrifft ein 3 Monate altes Kind mit einem Gewicht von 4300 g, das seit 5 Tagen vor Aufnahme in die Klinik täglich erbricht, 3—4 durchfällige Stühle mit Schleimbeimengung hat. Nach Angabe der Mutter ist das Kind stark abgemagert. Bei der Aufnahme ist es noch nicht völlig benommen. Trotz antidyspeptischer Diät und reichlichen Infusionen nimmt das Kind stark ab (in 5 Tagen 270 g). Die Temperaturen steigen langsam an, es zeigen sich blutig-schleimige Stühle, das Kind wird völlig benommen und macht einen moribunden Eindruck. Im Stuhl werden Kruse-Sonne-Bazillen nachgewiesen. Da die Kruse-Sonne-Ruhr, wie *Abraham* in seinen diesbezüglichen Untersuchungen zeigen konnte, und wie auch *Großer* hervorhebt, nur leichte klinische Symptome beim Säugling bewirkt und nie toxische Erscheinungen dabei beobachtet wurden, so handelt es sich in unserem Fall zweifellos nur um eine Begleiterscheinung der eigentlichen dyspeptischen



Kurve 6.



Kurve 7.

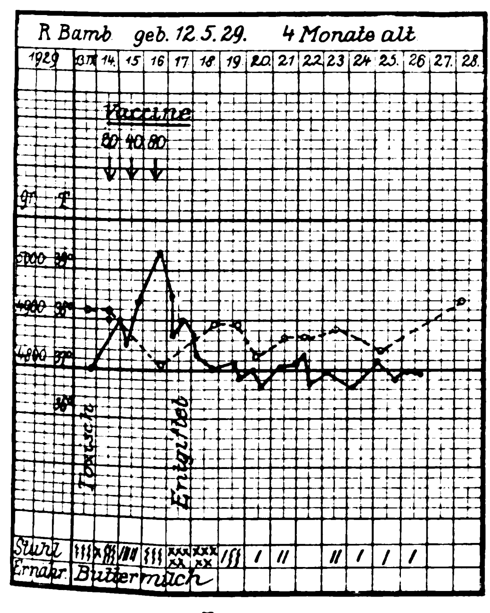
Koliintoxikation. Da der Zustand des Kindes sehr bedrohlich war, entschlossen wir uns zur Vakzinebehandlung mit dem Erfolg, daß 3 Tage später das Kind völlig entgiftet war. Während dieser Zeit setzte sich noch der Gewichtsabfall



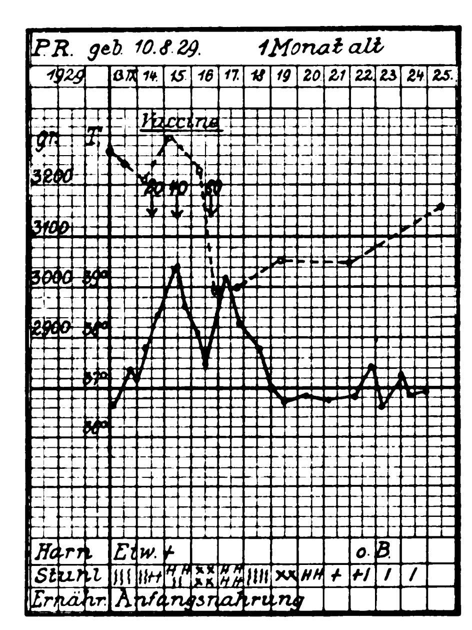
fort, das Kind erholte sich dann aber rasch, die Stühle wurden besser, die Temperatur sank ab, und nach einiger Zeit war völlige Heilung erfolgt.

Epikrise: Ausgezeichnete Wirkung der Vakzine bei einer schweren Intoxikation, bei der als Nebenbefund Kruse-Sonne-Bazillen gefunden wurden; trotz starker Exsikkation tritt rasche Entgiftung ein. Völlige Heilung.

8. Ein 4 Monate altes Kind (s. Kurve 8) (Gewicht 4900 g) war 2 Tage vor der Aufnahme an Durchfall und Erbrechen erkrankt, am Tage der Aufnahme selbst zeigten sich allgemeine Krämpfe. Typische sogenannte alimentäre Intoxikation. Es wird sofort Vakzine injiziert, das Gewicht nimmt zwar trotz



Kurve 8.

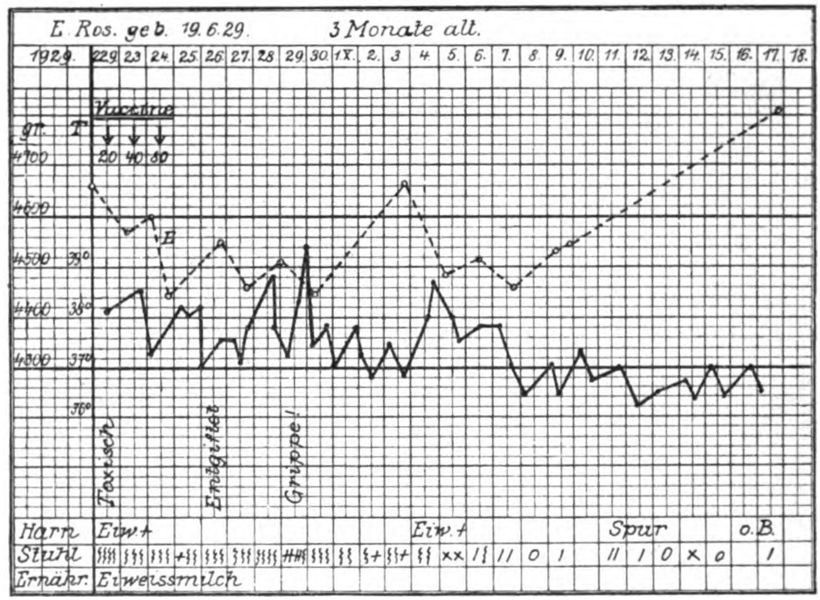


Kurve 9.

Infusion noch 3 Tage lang ab, das Kind wird jedoch bald entgiftet und der Wasserverlust ausgeglichen. Das Allgemeinbefinden ist trotz des Reaktionsfiebers ungestört, der Appetit stellt sich ein und die Gewichtskurve steigt.

9. Sehr junges, 4 Wochen altes Kind (Gewicht 3290 g) (s. Kurve 9), das schon seit einigen Tagen Durchfallserscheinungen hatte und mit Eiweißmilch ernährt worden war, allerdings erfolglos. Es wird in toxischem Zustand eingeliefert. Auch bei diesem anscheinend aussichtslosen Zustand wird die Vakzinetherapie eingeleitet. 3 Injektionen bis 80 Millionen Keime. Kräftige Fieberreaktionen und während dieser Zeit noch starken Gewichtsabfall. Am dritten Tag nach Beginn der Behandlung ist das Kind völlig entgiftet, die noch bestehende Dyspepsie bessert sich rasch. Das Kind wird am neunten Tag nach der Aufnahme auf Wunsch der Mutter in gutem Zustand entlassen. Auch hier eine prompte Wirkung bei einem so gut wie aussichtslosen Fall einer schwersten Intoxikation bei einem ganz jungen Säugling.

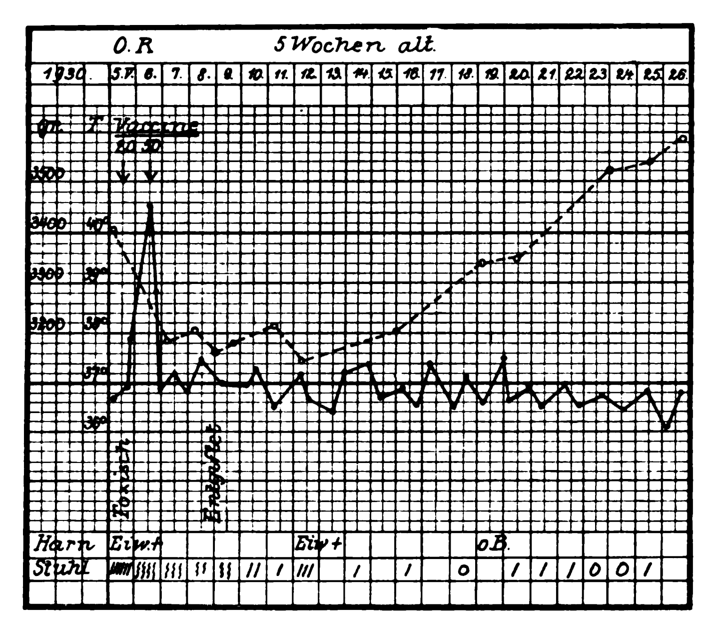
10. Ein 3 Monate altes Kind (s. Kurve 10) wird in toxischem Zustand in die Klinik eingeliefert. Es war zuvor in einem Kinderheim, wo bereits vor 4 Tagen eine Intoxikation festgestellt und eine Behandlung eingeleitet worden war. Eine telephonische Rücksprache mit dem leitenden Arzt ergibt, daß er das Kind schon aufgegeben hatte, so daß die Eltern das Kind gegen Revers abholten. Bei der Aufnahme wird eine Intoxikation, anscheinend bereits im Endstadium, festgestellt. Trotzdem wird noch eine Behandlung mit Vakzine versucht. Nach 3 Spritzen stellt sich am dritten Tag die Besserung ein, das Kind wird entgiftet, der Gewichtssturz hört auf. Während der ganzen Zeit bekam das Kind Eiweißmilch weiter, so wie es sie vorher im Kinderheim ohne Erfolg erhalten hatte. Einige Tage nach der Entgiftung mußte das Kind noch einen Infekt durchmachen, der ihm von seinem Vater eingeschleppt worden war. Trotzdem war der Heilungsverlauf ungestört.



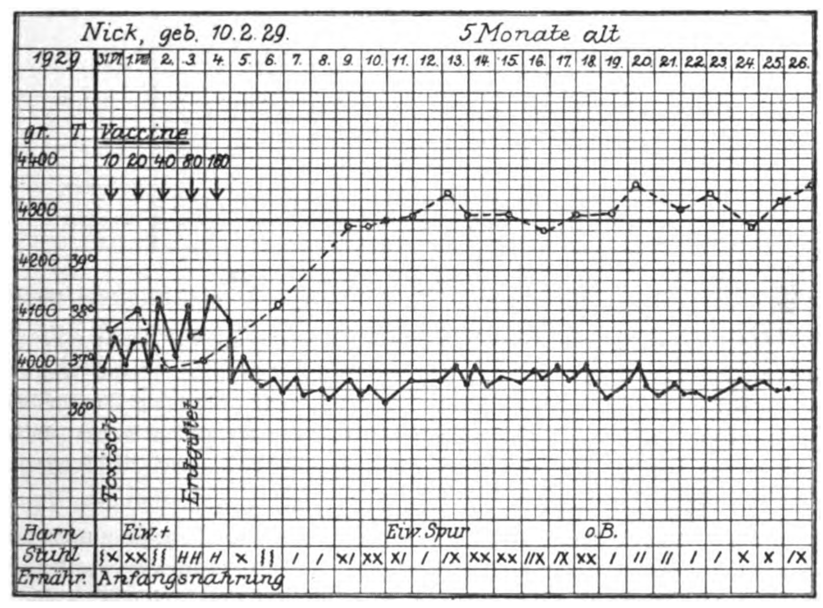
Kurve 10.

Epikrise: Bei einem Fall von schwerster, seit 4 Tagen vergebens anderwärts behandelter, im Endstadium sich befindender Intoxikation wird bei gleich bleibender Ernährung die Vakzinetherapie eingeleitet, die Entgiftung gelingt, der Heilungsverlauf ist glatt und wird auch nicht durch einen grippalen Infekt aufgehalten.

11. Ein erst 5 Wochen altes Kind (s. Kurve 11) wird aus der Frauenklinik mit der Diagnose Pylorospasmus eingeliefert (Gewicht 3410 g). Die Diagnose konnte zwar nicht bestätigt werden, allerdings erbrach das Kind jede Nahrung. Bei stärksten Durchfällen stellte sich rasch eine völlige Benommenheit ein, und es entwickelte sich eine typische Intoxikation. Aus der Vorgeschichte ging nachträglich hervor, daß das Kind nie Brust erhalten hatte,



Kurve 11.

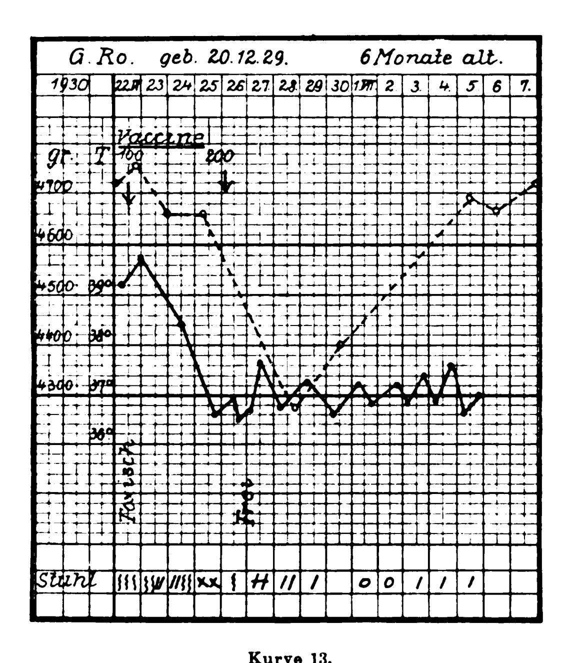


Kurve 12.

dagegen in der letzten Zeit mit großen Mengen Halbmilch ernährt worden war, und seit etwa 8 Tagen reichlich dyspeptische Stühle hatte. Sofortige Vakzinetherapie. Der schwere Zustand besserte sich nach 2 Tagen, die Benommenheit ließ nach und das Gewicht hielt sich, um nach einigen Tagen auf Zulage

von Eigelb zu 10% Reisschleim, der bisher gegeben wurde, sowie langsamen Übergang auf Buttermilch mit 3% Nährzucker gut zu steigen. Die Dyspepsie hört auf. Ungestörte Rekonvaleszenz.

Epikrise: Sogenannte alimentäre Intoxikation bei einem erst 5 Wochen alten Kind, Vakzinetherapie bewirkt bei zweimaliger Infektion eine prompte Entgiftung mit ungestörtem Heilungsverlauf. Bemerkenswert ist die hohe Fieberreaktion nach der ersten Injektion von nur 20 Millionen.



Kurve 13.

12. Kind P. (s. Kurve 12), 3 Monate alt, Gewicht 4000 g, seit einiger Zeit durchfällig, kommt in toxischem Zustand in die Klinik, mit großer Atmung, stierem Blick, seltenem Lidschlag, Benommenheit, schlechtem Turgor und Fieber (38,5°). Nach 3 Vakzineinjektionen mit Fieberreaktion ist am fünften Tag völlige Entgiftung erzielt, nach weiteren 5 Tagen ist auch die Dyspepsie so gut wie abgeheilt.

13. ½jähriger Säugling (s. Kurve 13), eingeliefert in schwer toxischem Zustand, der draußen trotz dreitägiger Teepause nicht beseitigt werden konnte, wird nach Vakzineinjektion in 2 Tagen fast völlig entgiftet, nach einer weiteren Injektion von 200 Millionen Keimen tritt völlige Heilung ein.

14. Säugling von 4 Monaten (s. Kurve 14) in sehr schwer toxischem Zustand mit harten Ödemen an Bauch und Beinen. Nach 3 Injektionen Entgiftung, die, durch die hohe Außentemperatur von 33° vielleicht etwas verzögert, sich nach 3 Tagen einstellte. Wegen der rasch sich bessernden Stühle wurde die



Nahrungsmenge fehlerhafterweise zu schnell gesteigert, so daß es noch einmal zu einem Rezidiv der Dyspepsie kam, das aber schnell behoben wurde. Ungestörter Heilungsverlauf.

Zusammenfassung.

Nachdem der Beweis erbracht worden ist, daß bestimmte Kolistämme für den Säugling pathogen sind und nach peroraler Zufuhr dyspepsieerzeugend wirken, wird eine auf besondere

Kurve 14.

Weise sensibilisierte Kolivakzine hergestellt, und zwar aus solchen Stämmen, die einmal aus dem Magen resp. Duodenum von (sog. alimentär) toxisch dyspeptischen Säuglingen gezüchtet worden waren, und die sowohl säuglingspathogen sind als auch im Tierversuch sich als mäusepathogen erwiesen haben. Mit dieser Vakzine wurden bisher 14 toxisch dyspeptische Säuglinge behandelt. Bei allen trat die Entgiftung prompt ein und alle heilten in kurzer Zeit, so daß also bei dieser schweren Krankheit ein voller Erfolg zu verzeichnen war.

IV.

Kapillarfragilität und Endothelastenie.

Von

Prof. G. FRONTALI,

Direktor der Universitätskinderklinik in Pavia (Italien).

In den Heften des Jahrbuchs für Kinderheilkunde, welche im August und September dieses Jahres erschienen sind, berichtet Dr. *W. Bayer*, unter den Bezeichnungen „Endothelsymptom“ und „Endothelastenie“, über eine Reihe von Beobachtungen, welche er mit Prüfung der Kapillardurchlässigkeit durch Stauung (Rumpell-Leedesches Phänomen) und durch Drucksenkung mittels einer Saugglocke durchgeführt hat.

Diese Beobachtungen führen zu einigen Schlüssen, zu denen ich zum ersten Male ungefähr vor zehn Jahren (1920) gelangen konnte, und zwar mit Methoden, die mir zuverlässiger erscheinen als diejenigen, welche von Dr. *Bayer* bevorzugt wurden. Meine Arbeiten wurden in den *Akten des IX. italienischen Kongresses für Kinderheilkunde* (September 1920), S. 314, in *Rivista di Clinica Pediatrica* 1921, S. 525; 1922, S. 1 und 449; 1926, S. 1; 1928, S. 81, in *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1927, Bd. VI, S. 1; 1929, Bd. IX, S. 111 und noch in einer einheitlichen Monographie unter den Titel *„Die Kapillaren des Kindes“* 1927 bei Cappelli in Bologna veröffentlicht. Deutsche Rezensionen sind im *Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde* Bd. 12, S. 495; Bd. 13, S. 11; Bd. 14, S. 100; Bd. 19, S. 436 und 549; Bd. 21, S. 8 und 820, in der *Monatsschrift für Kinderheilkunde* Bd. 40, S. 140; Bd. 41, S. 534 und im *Jahrbuch für Kinderheilkunde* Bd. 64, S. 248 erschienen.

Diese zehnjährige Arbeit, welche mit einheitlichen Kriterien die Kapillarfragilität mit gleichzeitiger Berücksichtigung des kapillaroskopischen Bildes, des endokapillarischen Blutdruckes und des hämatologischen Bildes in vielen Hunderten von Proben im normalen und im kranken Kinde studiert, kann nicht mehr von einem gewissenhaften Forscher in diesem Felde übersehen werden, ohne daß er sich selber eines großen Beobachtungsmaterials beraube.

Dr. *Bayer* bedauert, daß die Bedingungen, bei denen das Rumpell-Leedesche Phänomen gewöhnlich geprüft wird, nicht bei allen Forschern die gleichen seien oder überhaupt nicht angegeben werden. Er selber prüft das Phänomen mittels eines Manschettendruckes, welches fünf Minuten dauert und 15—20 mm Hg bis 10—15 mm Hg unter dem Maximalblutdruck steht.

Von unserem Standpunkt hat diese Methode verschiedene Nachteile:

1. sie kann uns nicht das Maß der Druckvermehrung angeben, welche diese Stauung in den Kapillaren der Ellenbeuge und des Unterarmes ausübt, jedenfalls ist es wahrscheinlich, daß diese Vermehrung in den verschiedenen Fällen verschieden groß ausfällt, so daß die einzelnen Proben nicht untereinander vergleichbar sind;

2. sie prüft die Blutdurchlässigkeit der Kapillaren *nur an einem* Kapillardistrikt der oberen Extremität, während wir regionellen Unterschieden an den unteren Extremitäten, am Stamm, am Prolabium usw. begegnen, welche mit der von Dr. *Bayer* angewandten Methode nicht vermerkt werden können.

Wir sind von der Hechtschen Methode ausgegangen, welche von unserem Riva-Rocci feiner ausgearbeitet worden ist. Wir prüfen die Kapillarfragilität mittels einer kleinen Saugglocke von 0,5 cm Durchmesser, welche mit einer Wasserstrahlpumpe und mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung steht. Die negative Pression kann dabei durch das Manometer gemessen und nach ihm reguliert werden. Ich kann hier nicht auf alle Einzelheiten der Methode eingehen, welche in meinen seit langer Zeit veröffentlichten Arbeiten (1920, 1922) ersichtlich sind. Aber es ist schon so verständlich:

1. daß die Kapillaren einzelner kleiner Distrikte (z. B. einzelner Exanthemelemente und der dazwischen liegenden normalen Haut) einer gemessenen Drucksenkung ausgesetzt werden können;

2. daß die Drucksenkung progressiv gesteigert werden kann, bis die ersten punktförmigen Hämorrhagien eintreten und darüber hinaus, so daß die kurvenmäßige Darstellung der progressiv steigenden Zahl der hämorrhagischen Punkte ermöglicht wird;

3. daß diese Bestimmung, in gleichen Verhältnissen wiederholt, Ergebnisse liefert, welche untereinander einigermaßen verglichen werden können;

4. daß das Studium der Kapillarfragilität sich auf dieser Weise auf die ganze Körperoberfläche oder auf viele Regionen derselben erstrecken kann, wo sie nicht in physiologischen Verhältnissen, geschweige denn in pathologischen gleiche Werte liefert.

Dr. *Bayer* hat auch mit einer Saugglocke gearbeitet, speziell in seinen Untersuchungen im Neugeborenenalter. Aber die Saugglocke war groß (130 ccm Gesamtinhalt) und mit einem Gummiball von 80 ccm versehen, welcher (ein für allemal), am Manometer geprüft, einen negativen Druck von 220 mm Hg ausübte. Es wurde dabei nicht beachtet, ob nach erfolgter Dekompression das Druckgleichgewicht wiederhergestellt war, bevor die Saugglocke entfernt wurde. Natürlich konnte man dabei weder verschieden großen negativen Druck ausüben, noch feinere regionäre Differenzen verzeichnen.

Es fehlt überhaupt in beiden Arbeiten von *Bayer* jede Maßangabe der Druckwirkung, bei der die Blutdurchlässigkeit der Kapillaren angefangen hat sich zu erweisen. Er gibt nur an, ob das Phänomen positiv oder negativ ausgefallen ist.

Es ist uns aber nötig, die minimale Drucksenkung zu kennen, bei der sich Kapillarhämorrhagien einstellen, wenn es darauf ankommt, zu behaupten, ob dieses Maß der Größenordnung entspricht, welche der Blutdruck in den Kapillaren erreichen kann. Unsere Arbeiten über den Kapillarblutdruck befassen sich mit diesem Problem und haben ihn beim Kinde in zahlreichen Fällen von Serumexanthem, Scharlach, Masern, Keuchhusten, Purpuraerkrankungen, Gelenkrheumatismus, Herzfehler usw. der Lösung näher gerückt.

Nach vieljähriger Forschung auf diesem Gebiet glaube ich, daß es unbedingt nötig ist, um Irrwege zu ersparen, mit drei Methoden gleichzeitig zu arbeiten:

1. mit der Riva-Roccischen Saugglocke (von mir weiter modifiziert);

2. mit dem Hautkapillarmikroskop nach Otfried Müller;

3. mit dem Kapillardruckmessungsapparat von Kylin (von mir der Forschung im Kinde angepaßt).

Damit will ich nicht leugnen, daß Dr. *Bayer* mit einer noch unvollkommenen Methode doch schon einige Beobachtungen bestätigen kann, welche ich, wie gesagt, vor vielen Jahren mit zuverlässigeren Methoden gemacht habe, speziell über die große Rolle, welche dem Kapillarfaktor in der Pathogenese von Kapillarhämorrhagien beim Kinde zukommt. Er hat das Verdienst gehabt, manche Faktoren zu prüfen, welche die Kapil-

laren durchlässiger, beziehungsweise dichter machen können. Er hat eine ausgesprochene Kapillarfragilität beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen hervorgehoben, welche von mir aus Mangel an diesem speziellen Material in zu wenigen Fällen beobachtet worden ist.

Von der Terminologie möchte ich noch einiges erwähnen, ohne dabei zu pedantisch zu erscheinen, wenn ich betone, daß die Kapillarfragilität an der Körperoberfläche doch nicht an und für sich einer „Endothelastenie“, *einer konstitutionellen, meist vererbten Schwäche der Kapillarendothelien* gleichzustellen ist. Wir begegnen jeden Tag bei der Serumkrankheit, bei Scharlach, bei Glomerulonephritis usw. Fällen von nicht kongenitaler, sondern akquirierter Kapillarzerreißlichkeit. Darum möchten wir an die Bezeichnung „Kapillarfragilität“ festhalten, bis keine anderen Symptome hinzutreten.

Wir können wohl *a priori* überzeugt sein, daß diese Fälle sich oft durch eine Krankheitsbereitschaft der Kapillaren auszeichnen, aber es ist nicht die brutale Zerreißbarkeit der Kapillaren mit der Stauungsmanschette, welche uns diese konstitutionelle Schwäche anzeigen kann. Diese wird eher durch feinere morphologische, kapillaroskopische Eigenschaften, durch das Verhalten gegenüber pharmakologischen Reagentien, durch plasmasekretorische Verhältnisse, durch die Suszeptibilität Giften gegenüber erwiesen. Nur diese letzteren Eigenschaften können vielleicht als familiär und konstitutionell angesehen werden.

Zum Schluß: Endothel im allgemeinen ist nicht gleichbedeutend wie Kapillarendothel. Wir sehen Fälle, wo nur das Kapillarendothel im Spiele ist, und andere Fälle, bei denen auch das Endothel der *retis mirabilis* der Nierenglomeruli, das Endothel der Gelenkserosen (wie bei Serumkrankheit, Gelenkrheumatismus, Scharlachrheumatismus usw.), das Endothel des Endokards und des Perikards beteiligt sein können. Wir möchten die Bezeichnung „endotheliales Syndrom“ für diese Fälle vorbehalten und die Bereitschaft zu diesen Erkrankungen, welche doch konstitutionell und familiär auftreten kann, als „endotheliale Konstitution“ auffassen. Eine Solidarität embryologischen Ursprungs zwischen Endothelien aller Art in bezug auf manche Krankheitsursachen ist in manchen Individuen vorhanden. Wir können sie aber nicht einfach an Hand der Stauungsprobe diagnostizieren.

V.

Entgegnung zu vorstehender Mitteilung.

Von

Dr. W. BAYER,
Berlin.

Ich bedauere außerordentlich, auf die Ausführungen von Prof. *G. Frontali* „Kapillarfragilität und Endothelasthenie" eine Entgegnung bringen zu müssen. Aber es ist in seiner Arbeit ein Vorwurf enthalten, den ich nicht genug zurückweisen kann, nämlich der Vorwurf des nicht gewissenhaften Forschens. Es ist mir unverständlich, wie *Frontali* einen solchen Vorwurf erheben kann, nur weil seine in einer mir nicht zugänglichen Sprache erschienenen Arbeiten nicht zitiert wurden. Das wissenschaftliche Arbeiten nach Referaten dürfte nicht gerade eine empfehlenswerte Arbeitsmethode sein. Als Beispiel dazu nur: Nach dem einen Referat (Zbl. f. Kdhk. Bd. XXI. S. 8) hätte ich annehmen können, daß Prof. *Frontali* beim Neugeborenen eine erhöhte Endothelfestigkeit festgestellt hat — das wäre ein Widerspruch zu meinen Befunden; aus den obigen Ausführungen erhellt aber, daß dem nicht so ist. — Wie gewissenhaft meine Untersuchungen vorgenommen wurden, kann Prof. *Frontali* aus der einen von ihm mitgeteilten Tatsache entnehmen, daß ich mit meiner nach seiner Meinung weniger exakten Methode bei einem Teil der Untersuchungen, der sich in gleicher Richtung wie die seinigen bewegte, zu gleichen Ergebnissen gekommen bin.

Zu den sachlichen Ausführungen hoffe ich in einer anderen Arbeit über den Gegenstand Stellung nehmen zu können.

VI.

(Aus der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingsfürsorge in Wien.)

Über „initiale Diarrhoen" der Säuglinge und Vermeidung derselben.

Von

Prof. Dr. LEOPOLD MOLL und Dr. EUGEN STRANSKY.

Unter den Erscheinungen, welche wir mit dem Hospitalismus in Zusammenhang bringen, bilden die Durchfälle, die bald nach der Aufnahme in eine Anstalt bei einzelnen künstlich genährten Säuglingen auftreten und welche unter dem Namen der „initialen Diarrhöen" bekannt sind, eine ungemein wichtige Rolle. Vergleicht man die Berichte aus den einzelnen Anstalten, so ergeben sich große Differenzen. Diese mögen vielleicht darin ihren Grund haben, daß manche von den hier mitgezählten Durchfällen auf verschiedene Ursachen, namentlich parenteraler Natur, zurückgeführt werden, die jedoch, streng genommen, nicht hierher gehören.

Auch in unserer Anstalt konnten wir im Laufe der Jahre initiale Durchfälle beobachten. Aus einer Statistik, welche sich auf Säuglingskrankengeschichten künstlich genährter Säuglinge der Jahre 1922—1929 erstreckt, konnten 126 solcher initialer Diarrhöen festgestellt werden. Gewöhnlich anfangs der zweiten, seltener in der dritten Woche treten die Durchfälle auf. Sie deuten sich damit an, daß die bisher festbreiigen Stühle zuerst schleimig und dann dünnbreiig werden und bald dünnflüssigen, mitunter fauligen Charakter annehmen. Die damit verbundenen Gewichtsstürze sind nicht unbeträchtlich und wurden in den meisten Fällen nur durch den Umstand, daß bei den ersten Anzeichen sofort die Kuhmilch aus der Nahrung weggelassen und die von *Moll* angegebene *„milchlose Einstellungsdiät"* angewendet wurde, zum Teil gemildert, zum Teil aufgehalten. Mitunter aber nahm das Krankheitsbild einen recht bedrohlichen und schweren Charakter an, insbesondere wenn die Kinder kurz vorher abgestillt worden waren. Das Auftreten

von initialen Durchfällen ist für den Leiter einer Anstalt als verantwortungsvollen Arzt mit großen Besorgnissen verbunden, weil er auch den Eltern gegenüber die Verantwortung zu tragen hat, daß nicht durch Pflegefehler oder Ernährungsfehler die Krankheit ausgelöst werde.

Über die Ursachen dieser initialen Diarrhöen sind verschiedene Hypothesen geäußert worden (*Finkelstein, Davidsohn, Adam* usw.), die zusammen dahin gehen, daß die Infektion durch ein Bakterium von der Koligruppe bedingt werde. Trotz verschiedener Bemühungen ist es aber nicht gelungen, das pathogene Bakterium sicher zu identifizieren. Eines konnte wiederholt festgestellt werden, daß trotz strenger Befolgung der Asepsis bei der Pflege der Kinder es mitunter vorkommt, daß mehrere Kinder in ein und demselben Zimmer zu gleicher Zeit von der Infektion erfaßt werden. Man fahndet dann nach pathogenen Bakterien, wie Typhus, Paratyphus usw., man sucht auch, ob nicht unter den Pflegepersonen sich derartige Bazillenträger befinden, man untersucht auch, ob nicht die Milch die Infektionsquelle darstellt — obzwar zu gleicher Zeit mit derselben Milch viele andere Kinder ernährt werden, ohne zu erkranken —; aber alle diese Untersuchungen fallen negativ aus. Selbstverständlich sucht man dann durch strenge Desinfektionsmaßnahmen ein Wiederauftreten zu verhüten, aber auch das läßt im Stiche.

Wir finden in unserem Material von über 5000 Säuglingen initiale Durchfälle:

1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929
9	26	11	23	17	22	13	5 Fälle [1]

Wir sehen eine ungleichmäßige Verteilung in den einzelnen Jahren, wollen aber daraus keine weiteren Folgerungen ziehen, wenn auch solche Schwankungen wohl für eine infektiöse Genese zu verwerten wären. Wenn wir das Material der acht Jahre auf einzelne Kalendermonate aufteilen, bekommen wir folgende Ziffern:

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
11	7	11	8	16	12	10	21	14	6	4	6

Wenn wir die Jahre 1927, 1928 und 1929 nicht berücksichtigen:

I.	II.	III	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
9	4	8	2	9	8	7	17	12	5	0	5

[1]) In der ersten Hälfte von 1930 sind auch nur ganz vereinzelte Fälle aufgetreten.

Wir finden also, abgesehen von den einzelnen Monatsschwankungen, einen ausgesprochenen Sommergipfel im August, September, mit einer Anhäufung der Fälle in der warmen Jahreszeit vom Mai bis September. Nur das Jahr 1927 zeigt einen Gipfel im Mai, der das Gesamtresultat aller Jahre wesentlich beeinflußt.

Interessante Aufschlüsse ergibt auch die Altersgruppierung. Durchfallsstörungen als Anstaltsschäden treten vorzugsweise im ersten Lebenshalbjahr auf, und da ist auch das erste Trimenon bevorzugt. Daß in unserem Materiale der erste Lebensmonat wenig vertreten ist, liegt einerseits in dem Umstand, daß wenig Neugeborene in den ersten Lebenswochen zur Aufnahme gelangen, andererseits die Zahl der künstlich ernährten Neugeborenen in Wien eine sehr geringe ist. Unsere Ergebnisse werden auch weiter dadurch beeinflußt, daß, wie erwähnt, auch dystrophische Säuglinge mitgezählt wurden, deren herabgesetzte Resistenz eine Durchfallstörung leicht ermöglicht; diese machen den Hauptanteil der älteren Kinder aus, während in den ersten Lebensmonaten zahlreiche eutrophische Säuglinge von der Störung betroffen werden. Die Altersverteilung der an Durchfallsstörung erkrankten Kinder ergibt folgendes Bild:

Alter des Kindes in Monaten	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12
	4	30	24	24	14	10	9	1	0	6	1	3
Innerhalb der ersten 14 Tage erkrankt	3	26	17	18	6	3	3	1	0	5	1	1
Nach den ersten 14 Tagen erkrankt	1	4	7	6	8	7	6	0	0	1	0	2

Wir sehen also, daß in der Gesamtsumme das erste Trimenon, wie schon erwähnt, vorherrscht. Noch besser sehen wir dies, wenn wir die später auftretenden Störungen subtrahieren. Während letztere auf das spätere Alter (4.—8. Monat) entfallen, sind bei der anderen Gruppe die ersten Lebensmonate noch mehr bevorzugt. Unser verhältnismäßig kleines Material verbietet uns leider weitere Gliederungen (Eutrophie, Dystrophie usw.) vorzunehmen. Allerdings läßt sich aus unserem Material der Schluß ziehen, daß, während in den ersten Lebensmonaten auch eutrophische Säuglinge von der initialen Durchfallsstörung befallen werden, in den späteren Lebensmonaten nur bereits irgendwie geschädigte Säuglinge ergriffen werden, entsprechend der bekannten Tatsache, daß hauptsächlich Säuglinge in den ersten Lebensmonaten an den akuten Ernährungsstörungen beteiligt sind.

Nun zur Frage des Tages des Auftretens der Durchfallsstörungen. Selbstverständlich können wir nicht die Fälle mitzählen, die schon vor der Aufnahme an Durchfällen litten bzw. deswegen in die Anstalt kamen, oder bei denen sofort nach der Aufnahme am ersten oder zweiten Tag eine Durchfallsstörung auftrat. Wir rechnen hierher nur die Fälle, bei denen nach anfänglich guten Stühlen eine Durchfallsstörung auftrat. Nach unseren Beobachtungen erkrankten am:

2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.-14. Tag	später
1	2	2	4	2	15	12	18	9	19	42 Säuglinge

Wir sehen also, daß die kritische Zeit auf den 7.—9. Tag zu fallen pflegt, wenn auch noch die ganze zweite Woche, die auf die Aufnahme folgt, mit einem gewissen Gefahrenmoment für den Säugling in der Anstalt einhergeht. Die weiteren Fälle verteilen sich auf die dritte Woche. Wichtig erscheint die Beobachtung, daß nach Überstehen der Aufnahmsdiarrhöe das Kind bis auf Ausnahmen frei von Durchfällen bleibt, auch wenn es mehrere Monate in der Anstalt verweilt.

Man muß sich immer vor Augen halten, daß auf verschiedenartige ursächliche Momente das Zustandekommen der initialen Durchfallsstörungen bezogen werden kann. Man muß nur in Betracht ziehen, welche einschneidende Änderungen im psychischen Leben des Kindes durch den Milieuwechsel hervorgerufen werden. Die Kinder, wenn auch vielleicht aus einem unhygienischen Milieu stammend, sind zu Hause ständig behütet, werden ständig geherzt und liebkost und kommen dann in die Anstalt, mit ihrer zwar geregelten, aber weit gemütskälteren Pflege, die doch nicht in dem Maße imstande ist, all das, was wir mit dem Ausdrucke „Bemutterung" bezeichnen, dem Kinde zu bieten. Das Kind wird daher das Anstaltsmilieu als etwas Fremdes empfinden und nicht mit Unrecht spricht man auch beim Säugling von einem psychischen Hospitalismus. Die Ansprache durch die Pflegeschwester ist eine andere, als der Säugling bisher gewöhnt war. Dazu kommt schon die Art und Weise, wie z. B. die Flasche gereicht wird, in welchen Intervallen sie gegeben wird, ist eine verschiedene. Mitunter beobachtet man Nahrungsverweigerung oder zu geringe Nahrungsaufnahme mit Durchfällen, Hungerdyspepsie (*Finkelstein*). Selbst vielleicht die Art des Saugers, an welchen das Kind gewöhnt war, mag hier von Einfluß sein, ferner insbesondere die Zubereitung der Nahrung, die in der Anstalt doch in wesentlich anderer Form geschieht als im Hause. Die ge-

änderte Nahrung, das Korrelationsverhältnis der Nährstoffe in der Nahrung sind von Einfluß, und wenn im Volke eine gewisse Scheu vor einem Milchwechsel besteht, so mag dies seine guten Gründe haben.

Weiter kommt in Betracht, daß die Wickelung des Kindes im Hause eine andere als in der Anstalt ist. Gewöhnlich werden die Kinder im Hause viel wärmer gehalten gegenüber der Anstalt, auch ist die Zimmertemperatur nicht die gleiche, und schließlich muß noch bedacht werden, daß, wenn das Kind in ein Zimmer gelegt wird, in welchem sich auch noch andere Säuglinge befinden, daß ein Säugling durch den anderen gestört werden kann.

Die angeführten Momente können auf das Innenleben des Kindes von Einfluß sein. Ob sie aber schon imstande sind, einen Durchfall auszulösen oder inwieweit das Zusammenwirken der einzelnen, auf den zarten Organismus einstürmenden Einflüsse hierzu notwendig ist, ist wieder mehr Sache der Vermutung als eines Beweises. Man könnte sich die Annahme zurechtlegen, daß die mit dem Milieuwechsel zusammenhängenden Änderungen im psychischen Leben des Kindes zu Funktionsstörungen im Eingeweidetrakt, zu motorischen und sekretorischen Änderungen und so zum Durchfall führen können. Näherliegend ist jedoch die Annahme einer *exogenen Infektion*, welche auch die Autoren, welche sich mit der Erscheinung der initialen Diarrhöe — oder wie sie *Finkelstein* nach einer brieflichen Mitteilung „Assimilationsdiarrhöe" nennt, das Wort sprechen.

Unsere Beobachtungen, die im nachfolgenden kurz besprochen werden sollen, sind geneigt, diese Annahme zu stützen.

Wenn man den Säugling in seiner Umhüllung betrachtet, so muß man feststellen, daß alle Wäsche und Kleidung, die ihn umgibt, vorher durch das Kochen bei der Wäschereinigung steril gemacht wird. Die Säuglinge werden auch gewaschen und gebadet und so von Keimen befreit. Die ihn bedienende Pflegerin reinigt ihre Hände durch Waschen sowohl vor der Wickelung als auch nach derselben, d. i. vor der Verabreichung der Flasche. Die Milchmischung, die er erhält, ist durch Kochen steril gemacht worden. Wo also kann die Infektionsquelle sein? Diese Frage legten wir uns immer und immer wieder vor.

Da ergab sich die Aufgabe, die *Gummiunterlage* einer näheren Untersuchung zu unertziehen. Diese wird gewöhnlich nur durch Waschen mit einer Desinfektionsflüssigkeit gereinigt

in der Annahme, daß dadurch die Bakterien getötet werden. Diese Annahme erwies sich nicht richtig. Da die gebräuchlichen Gummistoffe nicht auskochbar sind, wurden die Semperit-Gummiwerke (Wien I., Helferstorferstraße 13) aufgefordert (siehe *L. Moll:* Wien. med. Wschr. 1929, H. Nr. 13 „Über eine durch Kochen sterilisierbare Gummiunterlage bei der Pflege der Säuglinge“ und *L. Moll:* „Der auskochbare Gummibatist“, Wiener klinische Wochenschrift 1930, Nr. 9), einen auskochbaren Gummibatist herzustellen[1]). Dieser kann zirka 30mal ausgekocht werden, ohne daß er seine Undurchlässigkeit verliert. Beim Auskochen muß nur darauf geachtet werden, daß derselbe nicht auf den heißen Boden des Kochgefäßes gelangt, weil dieser eine wesentlich höhere Temperatur hat als die kochende Flüssigkeit. Die Gummiunterlage ist daher, in ein Linnen gewickelt, kurz aufzukochen.

Über ein Jahr ist dieser Gummistoff in der Anstalt, die durchschnittlich von 90 Säuglingen und 30 Kleinkindern belegt ist, in Verwendung. Und nun konnten wir konstatieren, daß im letzten Jahr bis auf 5 Fälle keine initialen Diarrhöen mehr auftraten, während noch in den früheren Jahren durchschnittlich 20—26 Kinder an diesen gefürchteten Diarrhöen erkrankten. Die früher gebräuchlichen Gummiunterlagen konnten nicht ausgekocht werden, weil der Gummistoff durch das Auskochen sehr rasch schadhaft und durchlässig wird, vornehmlich dadurch, daß sich die Gummischichte ablöst. Man mußte sich daher damit begnügen, den Gummistoff mit einer desinfizierenden Flüssigkeit (2%ige Lysollösung) zu waschen und nachher zu trocknen. Dabei wurde der Gummi sehr bald hart, rissig und bröckelte sich auch bald ab. Es ergab sich die Aufgabe, nachzusehen, ob das allgemein übliche Reinigungs- und Desinfektionsverfahren ausreichend ist, um die Bakterien, die vom Stuhl und Harn auf den Gummi gelangt sind, abzutöten.

Wir haben zuerst die Gummiunterlagen nach Gebrauch genommen, sie dann mit sterilem Wasser abgespült und nachher eine Stunde in 2%iger Lysollösung stehen lassen. Nachher wurde die Unterlage mit frisch sterilisiertem Wasser abgewaschen und aus dem Waschwasser versucht, Keime nach den üblichen bakteriologischen Methoden zu züchten. Es wurden sowohl flüssige als feste Nährböden verwendet: als erste Bouillon Nährbouillon,

---

[1]) Den Vertrieb in Deutschland hat die Firma Dr. Rotter & Co. G.m.b.H., Berlin W 30, Barbarossastr. 62, übernommen.

Zuckerbouillon, Molke, als letztere Drigalski- und Endonährböden, sowohl auf Platten als auch Schrägagarkulturen. Wir bekamen fast immer positive Kulturergebnisse. Es gingen neben Koli, die oft überwuchert wurden, Enterokokken und Proteus auf, während Bifidus-Azidophilusgruppen nicht erhalten blieben. Die Erkennung der Kolibakterien, auf die wir selbstverständlich unsere Hauptaufmerksamkeit richteten, erfolgte außer ihrem charakteristischen Wachstum auf den Nährböden dadurch, daß sie in Gärungsröhrchen Zucker vergärten und Gas bildeten, wie auch durch den Nachweis ihrer teilweisen Beweglichkeit im hängenden Tropfen unter dem Mikroskop. Der Enterokokkus wächst, abgesehen von seiner charakteristischen Form in Molke, wo Koli und Proteus nicht wachsen. Der Proteus schließlich verflüssigt die Gelatine im Gegensatz zu beiden anderen. — Wenn man aber Kolireinkulturen verwendete, wie wir es zur Vereinfachung der Versuchsbedingungen taten, waren die Resultate analog, d. h., wenn man die Gummiunterlagen mit Kolikulturen beschmiert und den geschilderten Prozeduren unterwirft, gelingt es dann aus dem Waschwasser Koli wieder zu züchten. In diesen Versuchen gelingt sogar der Nachweis von Koli viel leichter, als aus den Stuhlgummiunterlagen. Wir wollen aus unseren zahlreichen Versuchen einen detailliert schildern. Es wurden Gummiunterlagen untersucht. I. Die Gummiunterlage wurde unter einem Säugling direkt ausgebreitet ohne Windeln; die beschmutzte Unterlage wurde vor der bakteriologischen Prüfung eine Stunde im Wasser stehengelassen und dann mit Wasser abgespült. II. Die Unterlage wurde unter denselben Bedingungen verwendet und nur anstatt im Wasser eine Stunde in Lysol stehen gelassen, dann abgespült und das erste Spülwasser (selbstverständlich alles unter den strengsten aseptischen Kautelen) zu den kulturellen Untersuchungen verwendet. III. Die Gummiunterlage wurde in normaler Weise unter die Windel gelegt und nach erfolgter Harn- und Stuhlentleerung weggenommen und wie I. behandelt. IV. So wie III. vorbehandelt, aber zum Versuch ebenso wie II. mit Lysol behandelt. Aus I. sind kulturell gramnegative kurze plumpe Stäbchen, grampositive große Diplokokken und grampositive kleine Häufchenkokken gewachsen. Aus II. grampositive große Kokken meistens in Diploanordnung und wenig kleine Häufchenkokken. Auf III. wie aus II. Aus IV. hauptsächlich gramnegative kurze plumpe Stäbchen, daneben spärlich dieselben Arten wie aus II. und III. Auf Drigalskiplatten aus I. enggedrängte, kleine stecknadel-

kopfgroße bis hirsekorngroße Kolonien (nicht zählbar), mit Säuerung und Rötung des Nährbodens. Auf II. und III. keine Rötung des Nährbodens, obwohl recht zahlreiche Kolonien aufgegangen. Auf IV. große, vereinzelte Kolonien mit weitem rotem Hof. Aus I. und IV. in Gärungsröhrchen reichliche Gasbildung, in II. und III. nichts. Aus I., II., III. und IV. werden Gelatineröhrchen verflüssigt. Eine Kontrolle mit dem Gummibattist ergab aber unter denselben Bedingungen der Beschmutzung, aber nachher ausgekocht, vollkommen negative Kulturergebnisse. Wir sehen also aus diesen Versuchen, daß das Abwaschen mit Wasser allein und auch das Stehenlassen in Lysol (1 Stunde) nicht genügen. Wir sahen übrigens, den Versuch im ganzen wiederholend, unter allen geschilderten Modalitäten positive Kolikulturergebnisse. Auf die scheinbaren Widersprüche, warum einmal positive Kolikulturergebnisse, ein anderes Mal negative, kommen wir noch zurück.

Wenn man kleine viereckige, etwa 2—3 qcm große Stücke von Gummiunterlagen schneidet, so groß, daß sie in Petrischalen Platz haben, dortselbst mit Kolikulturen beschickt und etwa eine Stunde stehen läßt, dann die Flüssigkeit abgießt und 24 Stunden in einer 2%igen Lysollösung weiter stehen läßt, erhält man zum Teil positive, zum Teil negative Kulturergebnisse. Von zehn solchen Versuchen fielen fünf positiv, fünf dagegen negativ aus. Dabei war es gleichgültig, ob man die Proben bei Zimmertemperatur oder im Brutofen stehen ließ. Das teilweise negative Ergebnis erhielt durch weitere Untersuchungen seine Erklärung. Wir bereiteten uns eine Stuhlaufschwemmung in sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung und beschickten damit einige Gummistückchen. Gleichzeitig haben wir denselben Stuhl, der immer von künstlich ernährten Säuglingen stammte, in dünner und dicker Schicht auf die Gummistückchen geschmiert. Wir ließen den Stuhl zuerst bei Brutofentemperatur eintrocknen, dann standen die Gummistückchen 24 Stunden lang in Lysollösung; dann wurde das Lysol weggeschüttet, etwas sterile Kochsalzlösung darauf gegossen und die Flüssigkeit kulturell verarbeitet. Die Stuhlpatzen blieben dabei bis zum Abspülen am Gummi mehr oder minder fest haften. Während die mit der Stuhlaufschwemmung durchtränkten Gummistückchen sich meistens steril erwiesen, konnten aus den mit Stuhlpatzen beschmierten Gummistückchen stets Keime gezüchtet werden. Dabei ergab sich noch folgende interessante und praktisch wichtige Tatsache. Während das Spülwasser kulturell nur Entero-

kokken und Proteus ergab, konnten aus den Stuhlpartikelchen durch weitere Züchtung wiederholt, neuerdings Kolibakterien gewonnen und in Reinkulturen dargestellt werden. Dabei war der nach der Lysoleinwirkung gewonnene Koli unvergleichlich stärker gasbildend als der ursprüngliche Stamm. Es ist also anzunehmen, daß die weniger virulenten oder weniger widerstandsfähigen Koliindividuen abgestorben waren, wogegen die Virulenten sich erhalten konnten. Da wäre es wohl am Platze, die Kolistämme auf ihr elektives Vergärungsvermögen der verschiedenen Zuckerarten (Saccharose, Laktose, Sorbose, Rhamnit, Dulcit, Adonit und Sorbit) zu prüfen nach der Methode von *Adam*, ob die von ihm als Dyspepsie- und Pyuriekoli beschriebenen Stämme resistenter gegen Lysolwirkung sind als „Normalkoli" und ob die Kolistämme nach der Lysoleinwirkung ihr Kohlehydratvergärungsvermögen im selben elektiven Sinn erhalten oder verändern. Damit könnte vielleicht eine viel umstrittene Frage einer Lösung nähergebracht werden. Diese Versuche, die nicht in unsere engere Fragestellung hineingehören, sollen in einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden. Jedenfalls geht aus den bisherigen Versuchen hervor, daß der Erfolg der Lysoldesinfektion, abgesehen davon, daß er nicht sicher ist, von verschiedenen Eventualitäten abhängt. Wenn die Kolikeime von einer eingetrockneten Stuhlschicht geschützt sind, bleibt die desinfizierende Wirkung des Lysols aus. Dies trifft keineswegs nur auf die Kolibazillen zu. Wir haben auch Gummistücke mit Staphylokokkeneiter beschmiert, und die eingetrocknete Eiterschicht bewirkte wohl, daß die Staphylokokken auch nach 24-stündiger Lysoleinwirkung aus dem Spülwasser kulturell zu einem sehr lebhaften Wachstum (selbstverständlich Reinkulturen) zu bringen waren. Ebenso ist es leicht vorstellbar, daß, wenn die Gummiunterlage schon verbraucht ist, sich feine Ritzen und Spalten bilden können, in welche die Keime eindringen, aber vor Lysolwirkung geschützt bleiben. Dafür sprechen einige Versuchsergebnisse, wo im Spülwasser der mit Kolikulturen durchtränkten Gummistückchen nach Lysolwirkung keine Kolonien aufgingen, dagegen aus den im Nährboden versenkten Gummisplittern Kolikolonien wuchsen. Wenn auch letzte Ergebnisse nicht immer, ja recht selten zu erhalten waren, beweisen sie dennoch die geschilderte Möglichkeit. Es soll hier keineswegs behauptet werden, daß das Lysol ein unwirksames Desinfiziens sei; aber es können verschiedene hindernde Einflüsse seine Wirkung empfindlich beeinträchtigen, und bei der Pflegearbeit auf

den Säuglingsabteilungen sind diese nicht ganz aus dem Wege zu räumen. Es dürfte sich hier auch nicht speziell um Lysol handeln, sondern um alle ähnlichen organischen Desinfektionsmittel mit demselben Wirkungsmechanismus. Überhaupt können wir nach den umfassenden Untersuchungen von *Reichel* von den einzelnen Desinfektionsmitteln nur eine bestimmt begrenzte Desinfektionskraft verlangen. Die Versuche in vitro mit Testkeimen sind da nicht maßgebend: Das Wesentliche ist, und diese Forderung *Reichels* ist nur allzu berechtigt, daß die Versuche so gemacht werden, daß sie eine Nachahmung der in der Praxis geübten Handhabung darstellen. Viel wirksamer erscheint uns die Gaswirkung, die diese Hindernisse überwinden kann. Unsere Versuche mit Chloramin sprechen dafür. Das in dem Chloramin sich entwickelnde native Chlor dringt weit besser durch die Ritzen des Stoffes, wie auch durch die eingetrocknete Eiweißschicht; denn die Gummiunterlagen, die in ähnlicher Weise behandelt worden sind wie bei den Lysolversuchen, ergaben durchwegs negative Kulturergebnisse; allerdings ist der Chlorgeruch dabei recht unangenehm bemerkbar, was besonders auf der Station störend empfunden wird. — Auch ist die Gefahr einer Chlorwirkung auf den Säugling mit in Erwägung zu ziehen, ganz abgesehen davon, daß der Gummi vom Chlor bald angegriffen wird. Und würde man die Desinfektion durch Sublimat vornehmen, so würde wieder die Gefahr einer Quecksilbergiftwirkung in Betracht kommen. All diesen Gefahren, Unannehmlichkeiten und Unsicherheiten der desinfizierenden Mittel, deren Wirkung von der Konzentration, Einwirkungsdauer, Höhe der Temperatur, Feuchtigkeit des Milieus usw. abhängt, geht man aus dem Wege, *wenn die Gummiunterlage durch Kochen sterilisiert wird.* Es soll auch bemerkt werden, daß bei der Verwendung der ausgekochten Gummiunterlage der gewohnte Ammoniakgeruch derselben fehlt, den man selbst auch bei gutgepflegten Kindern oft nicht vermißt und ungerechterweise auf nachlässige Pflege zu beziehen pflegt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß als eine der Hauptursachen der initialen Durchfälle im Säuglingsalter die Tatsache erhoben wird, daß die bei den Säuglingen benützten Gummiunterlagen durch die üblichen Reinigungs- und Desinfektionsverfahren nicht immer keimfrei werden. Das Bakterium Koli, das als Durchfallerreger allgemein anerkannt ist, bleibt dann infektionstüchtig.

Ob die Infektion in der Weise erfolgt, daß das Kind direkt mit den Bakterien in Berührung kommt oder, daß die Hände der pflegenden Schwester durch die Gummiunterlage infiziert und durch das nachherige Waschen nicht vollkommen von Bakterien befreit werden, so daß dann bei der Verabreichung der Flasche oder bei sonstigen Manipulationen die Infektion erfolgt, ist schwer zu entscheiden.

In der Familie spielt dieser Umstand vielleicht eine untergeordnete Rolle, aber in Säuglingsheimen, wo durch eine ungenügend desinfizierte Gummiunterlage, Bakterien entweder direkt oder indirekt übertragen werden können, ist das Auskochen der Gummiunterlage, wie der sonstigen Wäsche zur Vermeidung von Infekten unbedingt notwendig. Nicht allein die Übertragung von Darmbakterien, sondern auch von Eitererregern (Pyodermien, impetiginöse Ekzeme usw.) kommt durch die nicht vollkommen sterilen Gummiunterlagen (siehe die oben erwähnten Versuche mit Staphylokokken) in Betracht. Es entspricht den Grundsätzen der aseptischen Säuglingspflege, wenn der hautempfindliche und leicht infizierbare Säugling in einer sterilen Umhüllung liegt.

Hier wären auch die Gummisauger als mögliche Infektionsträger zu erwähnen. Wenn sie nicht frisch ausgekocht verwendet werden, enthalten sie mehr oder weniger Luftkeime, auch dann, wenn sie nach dem Trinken aus dem Munde des Kindes genommen, an der Wasserleitung abgewaschen und nachher in einem Glas aufbewahrt werden. Sie befinden sich in einer feuchten Kammer und man kann, wie eigene Versuche ergaben, Hefe, Milchsäurebakterien und Proteus nachweisen. Es ergibt sich daraus die Forderung des Auskochens der Schnuller vor dem Gebrauch, was allerdings einen großen Schnullerbedarf bedingt.

Immerhin kann aus dem Rückgang der initialen Diarrhöen im letzten Jahre, in welchem nur der auskochbare Gummibattist in Verwendung kam, der Schluß gezogen werden, daß in der Gummiunterlage mit eine Ursache der durch Infektion hervorgerufenen Durchfälle anzusehen ist.

Wir wollen nicht behaupten, daß hiermit auch schon das Problem der initialen Diarrhöen gelöst ist. Es kommen, wie oben geschildert, auch andere Faktoren in Betracht. Vielleicht spielt auch der Bakteriengehalt der Luft, der in den Räumen trotz Lüftung und Desinfektion relativ hoch gefunden wird — wie wir uns durch Untersuchungen überzeugen konnten —, mit eine

Rolle. Immerhin glauben wir aus dem selten gewordenen Auftreten initialer Diarrhöen den Schluß ziehen zu können, daß einer der wichtigsten Faktoren ausgeschaltet werden konnte. — Wir haben auch bei Verbänden statt des Billroth-Battistes diesen Gummibattist verwendet, und zwar bei jedesmaligem Verbandwechsel immer wieder in frisch sterilisiertem Zustand.

Schließlich wird der Battist auch als Betteinlage auf Matratzen und Kopfpolster unter das Leintuch bzw. Polsterüberzug gegeben, damit bei eventueller Beschmutzung derselben durch Stuhl oder Harn oder Erbrochenes dieselben Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden können. Desgleichen benützen die Pflegerinnen Schürzen aus dem auskochbaren Gummibattist. *Die sogenannte „septische“ Schürze hat zu verschwinden.*

Zusammenfassung.

Bakteriologische Untersuchungen der üblichen Gummiunterlagen nach Desinfektion ergaben nur eine beschränkte und unzuverlässige Keimtötung. Deswegen wird eine auskochbare Gummiunterlage verwendet. Eine Statistik der „initialen“ Durchfälle in der Reichsanstalt ergibt einen auffallenden Rückgang, so daß angenommen wird, daß die in früherer Zeit in Verwendung gestandenen nicht auskochbaren und daher ungenügend desinfizierten Gummiunterlagen durch die Möglichkeit der Keimübertragung eine Infektionsquelle dargestellt haben.

Literaturverzeichnis.

L. Moll: Zur Ernährungstherapie des dyspeptischen Säuglings. Verlag M. Perles, Wien 1928. — *Adam:* Über die Biologie der Dyspepsiekoli und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation. Jahrb. f. Kinderheilk. 101, 295, 1923. *Davidsohn:* Die künstliche Ernährung Neugeborener und junger Säuglinge in Anstalten. Zeitschr. f. Kinderheilk. 31, 367, 1922. *Finkelstein:* Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. III. Auflage, Berlin 1924. — *Adam:* Pyuriekoli. Mtschr. f. Kinderheilk. 40, 251, 1928. — *Reichel, H.:* Desinfektions- und Sterilisationslehre. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. Bd. III, S. 836—986, 1929.

VII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Bratislava [Preßburg] [Vorstand: Prof. Dr. *J. Brdlík*].)

Die Diphtherie in Bratislava (Preßburg) seit Beginn des XIX. Jahrhunderts. (Epidemiologische Studie.)

Von

Privatdozent Dr. ALOJZ J. CHURA.

Die ständig wachsende Zahl der Diphtherieerkrankungen bei uns und das sich infolgedessen nicht vermindernde Interesse für die Diphtherie, sind diejenigen Umstände, welche mich bewogen haben, mich mit dieser Frage wiederholt zu beschäftigen. Aus diesen Gründen haben wir schon im Jahre 1928 einen ausführlichen Plan der Immunisierung der Kinder der Stadt Preßburg ausgearbeitet, welcher jetzt verwirklicht wird. In diesen Tagen wurde das 7000. Kind immunisiert, und das ist der wahre Grund, warum diese Abhandlung geschrieben wurde. Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie hat besonders in der letzten Zeit das Interesse der wissenschaftlichen Welt wachgerufen. Es wurden bedeutende Stimmen laut, pro und contra, bei uns und anderswo. Bei einem solchen Stande der Dinge haben wir begonnen zu immunisieren, und zwar Kinder im Vorschulalter mittels Anatoxin nach *Ramon*, im Schulalter mittels T.A.F. nach *Schmidt* und das in einem Zeitpunkt, wo die Epidemie der Diphtherie in Preßburg in voller Entwicklung war. Den Wert dieses umfassenden und verantwortlichen Eingriffes wird man mit Sicherheit erst in der Zukunft beurteilen können, wenn sich seine Wirkung auf die Morbidität und Letalität dieser Krankheit eventuell bemerkbar machen wird, d. h. bei der Veränderung der epidemischen Kurve. Diese ist eben der einzig verläßliche, wenn auch langwierige Maßstab für den Wert der Immunisierungsaktion. Aber zu einem verläßlichen Urteil kann sie uns nur dann verhelfen, wenn wir den Verlauf und den Charakter der epidemischen Wellen im Laufe von mehreren Jahrzehnten kennen, denn sonst könnten wir die natürliche Erschei-

nung des Abflauens auch zugunsten der aktiven Immunisierung buchen. Damit wir einen Maßstab für den Umfang der Wirksamkeit unserer Immunisierungsaktion gewinnen können, habe ich alle Angaben über die Diphtherie vom Anfang des vergangenen Jahrhunderts gesammelt.

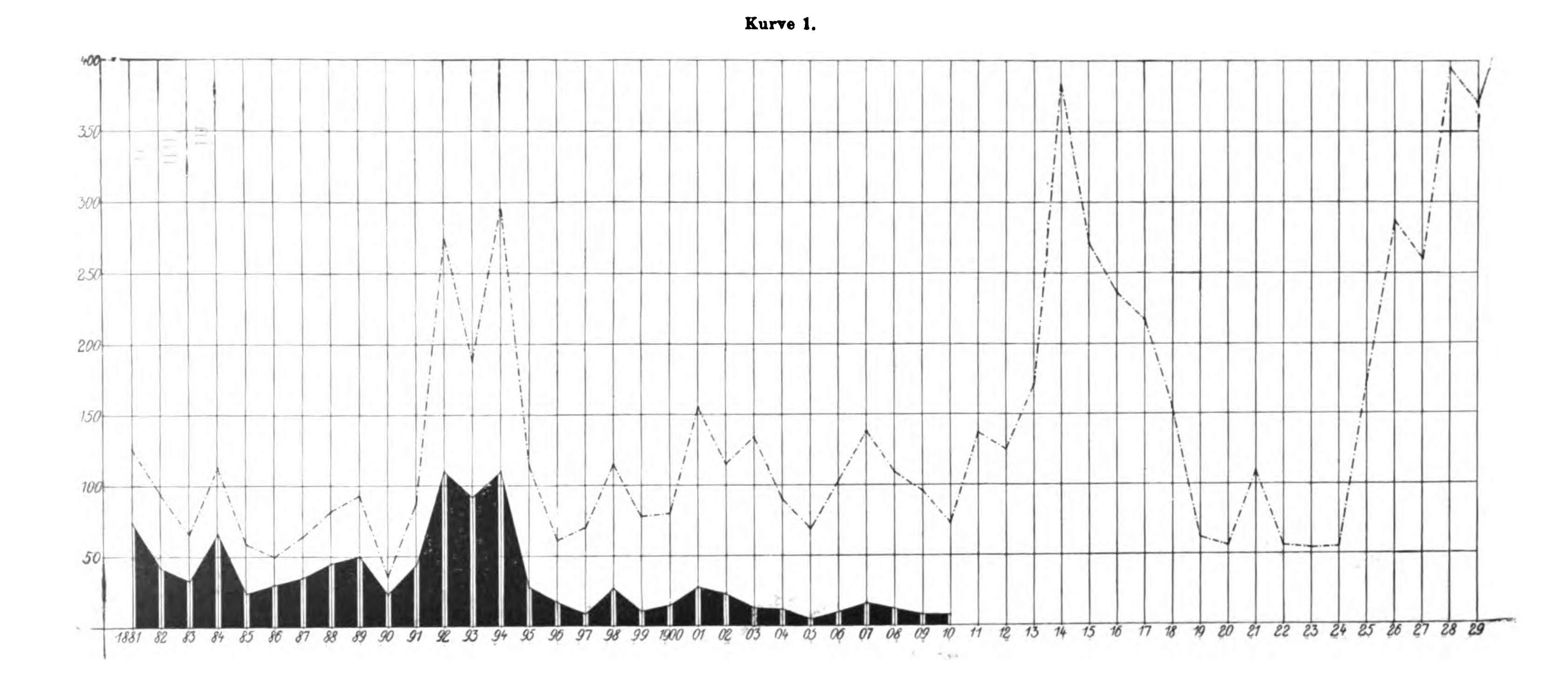
Bemerkenswert ist es, daß während in Deutschland, Frankreich *(K. Kißkalt)* große Epidemien herrschten, Mitteleuropa scheinbar verhältnismäßig verschont wurde. Wenn auch *Goel* aus Wien im Jahre 1813 eine gute Beschreibung des Krupps gab, fiel dies alles später der Vergessenheit anheim. In diesen Zeiten war die Diphtherie in Preßburg endemisch. Wir erfahren das aus dem schönen Buche des *P. v. Ballus:* „Preßburg und seine Umgebung", gedruckt im Jahre 1822, in welchem er unter anderem wörtlich schreibt: „Die häutige Bräune erscheint alle Jahre sporadisch; ihr Entstehen wird durch eine schnell wachsende Witterung befördert. Der trockene Ostwind ist nicht ohne Einfluß auf dieses lebensgefährliche Übel." Eine schöne und zutreffende, wenn auch sicher zeitgemäße Beobachtung der Verhältnisse in Preßburg, welche in letzter Zeit unter Anderen von *de Rudder* wissenschaftlich bearbeitet wurde. Es scheint, daß die Diptherie seither aus Preßburg überhaupt nicht verschwunden ist, wie man aus den allerdings mangelhaften Matrikelangaben der Todesursachen schließen kann. Die zahlenmäßigen Angaben bis zu der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts sind lückenhaft. Wie es auch schon *K. Kanka* wiederholt angeführt hat, sind die Dokumente des Städtischen Gesundheitsamtes verlorengegangen. Derselbe Autor gibt auch eine kleine Statistik der Sterblichkeit für die Jahre 1860—1864 an, in welcher er auch die Diphtherie nach Monaten anführt. So waren im Jahre 1860 33, 1861 71, 1862 68, 1863 83, 1864 45 Todesfälle an Diphtherie zu verschreiben. Diese Jahre erwähnt auch *G. Pávai Vajna,* der vom Jahre 1856—1906 alljährlich alle die Infektionskrankheiten anführte, die in dem betreffenden Jahre am häufigsten zum Vorscheine kamen. Im Jahre 1856 führt er unter anderem Krupp an, im Jahre 1857 führt er weder Krupp noch Diphtherie an; 1858 Krupp (1859 wie 1857); 1860 Diphtherie (1861 und 1862 wie 1857); 1863—1865 Diphtherie in erster Reihe; 1866 Diphtherie; aus dem Jahre 1867 fehlen alle Angaben (1868—1872 wie 1857); 1873 Diphtherie (1874 wie 1857); 1875 wie 1863, 1876 und 1877 Diphtherie; 1878 wie 1863 (1879 wie 1857); 1880 Diphtherie. So geht es abweschelnd bis zum Jahre 1906. Wenn man diese Angaben mit denen von

K. Kanka vergleicht, wird ersichtlich, daß sie merklich subjektiv sind.

Im Jahre 1881 wurde von *B. Tauscher*, städtischem Oberphysikus in Preßburg, die obligate Meldung der Infektionskrankheiten eingeführt, also schon 3 Jahre vor dem Erlasse des Innenministeriums, welches dies für das ganze Land anordnete. Die Angaben vom Jahre 1881 an sagen uns schon sehr viel (siehe Kurve Nr. 1 nach der Tafel Nr. 1). Wir erfahren, daß die Letalität der Diphtherie in der Vorserumzeit in Preßburg eine überaus große war. Sie war eine Plage der Bevölkerung, da in manchen Jahren mehr als zwei Drittel aller Krankheitsfälle tödlich endeten. Der Ernst der Situation tritt durch den Vergleich dieser Angaben mit den Prager Angaben noch klarer hervor (*M. Pešina, J. Brdlík*), wo die Letalität eine viel geringere war (siehe Tafel Nr. 1). Nur wenn wir das erwägen, können wir die drakonischen Erlässe dieser Zeiten, welche durch Staatsgewalt gegen die Diphtherie ergingen, verstehen. Die erfolgreichste Art der Lokalisierung einer Epidemie war die Isolierung. Deshalb schrickt der Erlaß des Innenministeriums aus dem Jahre 1894 auch vor Gebrauch der Brachialgewalt, vor der Inanspruchnahme der Gendarmerie, eventuell sogar des Militärs (Wache vor dem Hause usw.) nicht zurück, und es wird eben wegen der außerordentlichen Wichtigkeit der Angelegenheit angeordnet, daß bei einem jeden Diphtheriefalle zum Zwecke der Durchführung der Anordnungen, d. h. was am allerwichtigsten ist, zur Verwirklichung der Isolierung, der Oberstuhlrichter in eigener Person sich an Ort und Stelle begebe. So schreibt *B. Lendvay* in der Abhandlung über die sanitären Verhältnisse der Kinder im Preßburger Komitat im Jahre 1872—1897. Nur der, der es weiß, welche Macht ein Oberstuhlrichter repräsentierte, kann sich eine Vorstellung von der überaus großen Wichtigkeit dieser Angelegenheit bilden, bei welcher selbst der Oberstuhlrichter intervenieren sollte. Es war in der Vorserumzeit tatsächlich keine andere Möglichkeit gegen die Diphtherie als *Carnevals* Rat aus dem 18. Jahrhundert zu befolgen, welcher sagt: Cede cito, longique abi, serusque reverte. Wer das nicht spontan tat, sollte mit Brachialgewalt im Interesse des allgemeinen Wohles gezwungen werden.

In der Stadt selbst, in Preßburg, waren die Isolierungsverhältnisse etwas günstiger. Im Jahre 1857 stand in der Kapitelgasse ein wenn auch bescheidenes Kinderspital, welches im Jahre 1867 in das Lazarett übersiedelt wurde, und am 29. Mai

Kurve 1.



400
350
300
250
200
150
100
50
1881
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
1900
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

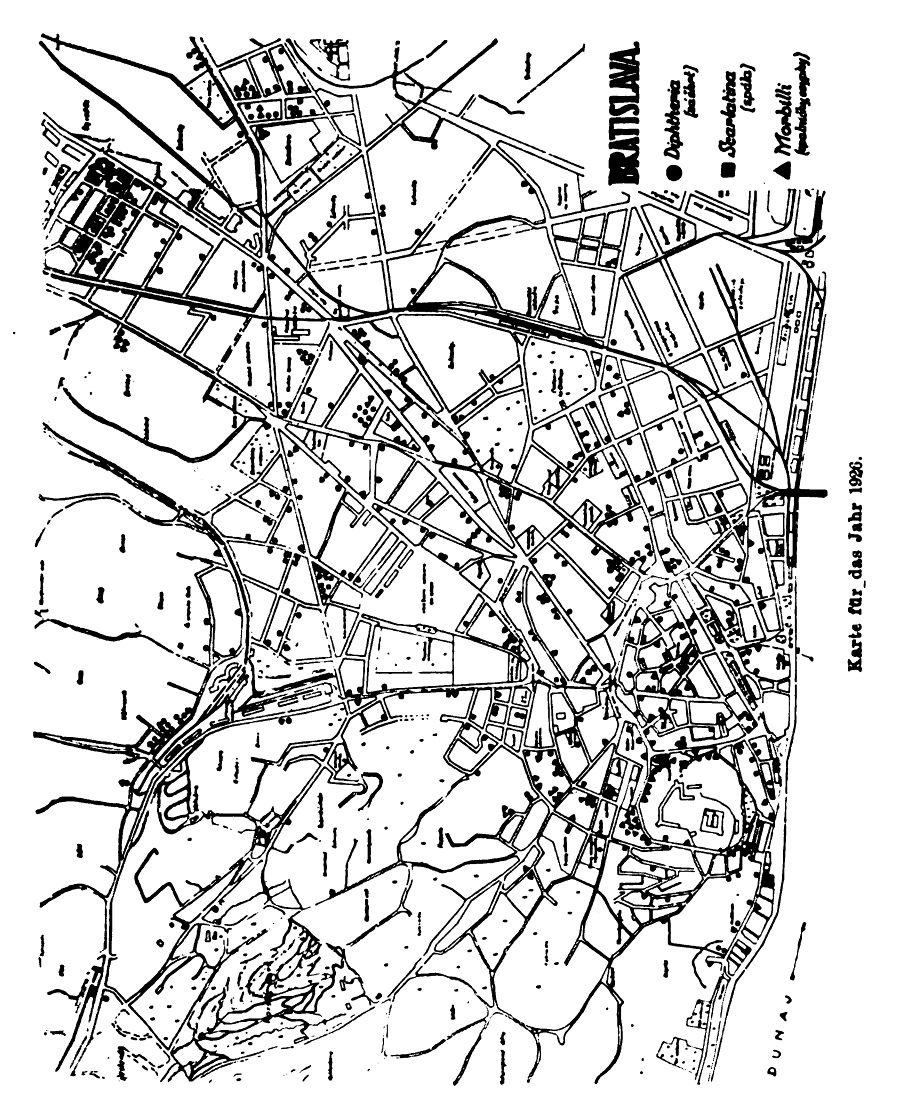
Tafel 1.

Bratislava (Preßburg)																					Prag			
Jahr	Zahl der Erkrankten	$^0/_{000}$ Einwohner	Zahl der Todesfälle	Letalität in Proz.	Jahr	Zahl der Erkrankten	$^0/_{000}$ Einwohner	Zahl der Todesfälle	Letalität in Proz.	Jahr	Zahl der Erkrankten	$^0/_{000}$ Einwohner	Zahl der Todesfälle	Letalität in Proz.	Jahr	Zahl der Erkrankten	$^0/_{000}$ Einwohner	Jahr	Zahl der Erkrankten	$^0/_{000}$ Einwohner	Jahr	Zahl der Erkrankten	Zahl der Todesfälle	Letalität in Proz.
1881	126	26,00	84	66,66	1891	87	16,14	44	50,57	1901	155	22,53	28	14,12	1911	137	17,18	1921	109	11,17	1891	223	66	29,50
1882	94	19,22	42	44,68	1892	274	49,72	110	40,10	1902	115	16,82	23	20,00	1912	125	15,38	1922	57	5,20	1892	337	94	27,80
1883	66	13,38	33	50,00	1893	188	31,88	92	48,81	1903	134	25,15	13	9,70	1913	171	20,67	1923	54	5,08	1893	365	121	32,90
1884	113	22,70	66	66,58	1894	295	51,04	110	37,28	1904	90	12,71	12	13,33	1914	383	40,73	1924	55	4,98	1894	395	118	29,80
1885	59	11,75	24	40,67	1895	114	19,29	28	26,92	1905	69	9,57	5	7,24	1915	272	31,73	1925	173	15,07	1895	230	33	24,30
1886	50	9,87	30	60,00	1896	61	10,08	17	27,86	1906	103	14,05	10	9,70	1916	236	27,06	1926	287	24,10	1896	221	29	13,10
1887	64	12,52	35	54,68	1897	70	11,32	9	12,85	1907	138	18,51	16	11,59	1917	237	26,71	1927	259	20,99	1897	280	46	16,40
1888	82	15,91	45	54,87	1898	115	18,20	27	23,47	1908	109	14,38	12	11,00	1918	154	17,07	1928	395	30,93	1898	339	44	13,20
1889	93	18,85	50	53,69	1899	78	12,08	11	14,10	1909	96	12,46	8	8,33	1919	62	6,76	1929	370	29,01	1899	313	45	14,37
1890	36	6,87	23	63,89	1900	80	12,14	15	18,75	1910	73	9,33	8	10,95	1920	56	6,00	1930	(431)	(31,61)	1900	227	23	10,10

des Jahres 1894 an dem Orte eröffnet wurde, wo es sich noch heute befindet. Hier wurden allerdings auch Diphtheriekranke gepflegt. Aber auch bei diesem Stand der Dinge waren die Verhältnisse sehr unerfreulich; die Letalität, wie ich schon erwähnte, sehr hoch. Das alles besserte sich erst dann, als *Behrings* Serumtherapie auf ihrem Eroberungswege durch die Welt auch in Preßburg anlangte. Der schon oben erwähnte Oberstadtphysikus *B. Tauscher* hat im September des Jahres 1894 aus eigenen Mitteln von den Behring-Werken 10 Dosen des Diphtherieheilserums Nr. III bestellt. Unter strenger Kontrolle wurde am 2. Oktober 1894 im Kinderspital (jetzige Kinderklinik) die Erprobung dieses neuen Heilmittels begonnen. Da der Erfolg über alle Maßen günstig war, so wurden aus privaten Geldspenden weitere Mengen von Serum bestellt. Das geschah zu einer Zeit, wo die epidemische Welle eben steil anstieg und die Fälle verhältnismäßig schwer waren. Durch die Bemühungen von *B. Tauscher*, *M. Dobrovits* und durch die Beteiligung *E. Hauers* und *L. Vámossys*, der noch unter uns lebenden Augenzeugen dieser Ereignisse, hat diese neue Art der Behandlung der Diphtherie sehr rasch Fuß gefaßt, das Mittel wurde sogar prophylaktisch verabreicht. Die Ergebnisse einer eingehenden Beobachtung im Kinderspital hat *E. Mergl* im Jahre 1896 mitgeteilt, er äußerte sich mit großem Enthusiasmus, und schon damals behauptete er, was seither oft angeführt wurde, daß bei septischen Fällen mit einer Kombination von Diphtherieserum und Streptokokkenserum viel bessere Resultate erzielt werden könnten. Er war sicher als Erster oder zumindest unter den Ersten, welche diese Anschauung vertraten. Sowohl *M. Pešina* in Prag als auch *E. Mergl* in Preßburg waren überzeugte Verfechter der Serumtherapie. Es ist erfreulich, in unseren Zeiten Sätze der tiefsten Überzeugung aus der Feder dieser Apostel der Serumtherapie zu lesen. Denn unsere Zeiten sind wiederum ähnliche. Wie sich die wissenschaftlichen Arbeiter seinerzeit mit verschiedenen Gefühlen und Überzeugungen um das unvergängliche Denkmal *Behrings* drängten, so wetteifern wir um den letzten Grenzstein auf dem Wege des Kampfes gegen die Diphtherie. Wird er vom Grunde gerissen oder noch fester eingesetzt werden?

Auffallend ist, daß nach der Einführung des Diphtherieheilserums nicht nur die Letalität zu niedrigeren Werten gesunken ist, sondern es schien, als ob auch die Morbidität keine höheren Werte gewinnen konnte. Man kann diesem Eindruck

beim Studium der epidemischen Kurve der letzten 50 Jahre in Preßburg schwer entgehen, obzwar es schließlich eine allgemeine Erscheinung in Europa war um das Jahr 1894 herum (Monthly epidemiological Report). Eine andere Eigenart dieser

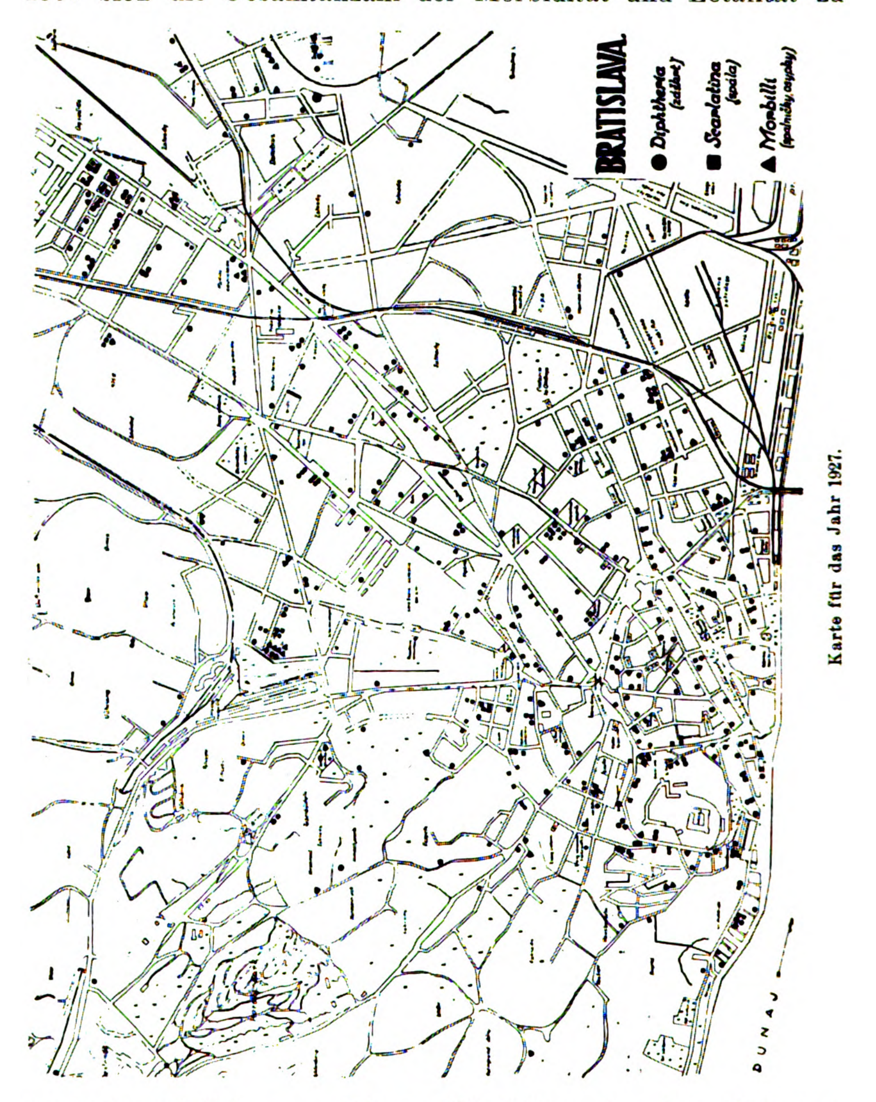


Karte für das Jahr 1926.

Kurve ist, daß vom Maximum der ersten epidemischen Welle bis zum nächsten Maximum 7 Jahre verlaufen sind, von da ab bis zum nächsten Maximum 13, also fast die doppelte Zeit, und zum letzten wieder 14 Jahre. Eine ähnliche annähernde Regelmäßigkeit im Verhalten der epidemischen Wellen der Diphtherie

wurde auch anderswo beobachtet (*D. M. Lewis, K. Kißkalt, L. Bernard, R. Debré*).

Es ist äußerst bedauerlich, daß mir vom Jahre 1884 bis 1907 bloß die Gesamtanzahl der Morbidität und Letalität zu



Karte für das Jahr 1927.

sammeln möglich war. Die ausführlichen Angaben sind verlorengegangen. Die uns erhalten gebliebenen ausführlichen Angaben vom Jahre 1907 an sind uns sehr wertvoll, weil sie zwei epidemische Wellen mitnehmen, von denen besonders die letzte sehr typisch und vom epidemiologischen Standpunkte aus sehr lehrreich ist.

Wie ich in meiner früheren Arbeit zeigen konnte, ist der letzten Diphtherieepidemie eine Masernepidemie vorangegangen mit ihrem Maximum im Jahre 1925, in welchem Jahre die Anzahl der Diphtheriekranken steil anzusteigen begann. Der Masernepidemie ist wiederum eine Scharlachepidemie vorangegangen mit ihrem Maximum im Jahre 1924. Diese Epidemien traten nicht nur zeitlich, sondern auch örtlich nacheinander auf. Wie ich es in der schon oben erwähnten Arbeit an ausführlichen epidemiologischen Karten zeigen konnte, beginnt eine jede Epidemie in den nordöstlichen Vierteln der Stadt, d. h. im Ziegelfeld, und von dort verbreitet sie sich in südwestlicher Richtung nach der Stadt, in der Richtung der Hauptkommunikationsadern, der Luftströme und der Winde usw. In dem darauffolgenden Jahre schwindet eine bestimmte Epidemie im Ziegelfeld fast gänzlich. Dafür ist aber diese Epidemie in der Stadt in voller Entwicklung und im Ziegelfeld tritt eine neue Epidemie einer anderen Erkrankung auf. So haben sich abwechselnd der Scharlach, danach die Masern, schließlich die Diphtherie verhalten (siehe die angeführten Karten aus dem Jahre 1926—1927). Ein anderer, stärker heimgesuchter Herd ist die Gegend um die Burg herum, wo ebenso wie am Ziegelfelde auch ein guter Boden für die Verbreitung der Diphtheriebazillen gegeben ist, dadurch, daß hier sich größtenteils die arme Bevölkerung ansiedelt, Familien mit zahlreichen Kindern in sehr dicht bewohnten, unhygienischen Häusern und Wohnungen.

Die eben angeführte Verelendung mit ihren kinderreichen Familien, mit ihren bedrängten Verhältnissen, in unhygienischen, dichtbewohnten Häusern, bestimmen — wie wir ersehen werden — den Charakter des durchschnittlichen epidemischen Jahres. Dieses wurde so gewonnen, daß der Mittelwert aus der Summe aller Erkrankungsfälle in den einander entsprechenden Monaten der letzten 23 Jahre gebildet wurde (siehe Tafel Nr. 2).

Die Kurve (Nr. 2), gewonnen durch das Auftragen dieser Werte auf die Koordinate, zeigt den mittleren Verlauf der Erkrankung und Infektion an Diphtherie in Preßburg in den letzten 23 Jahren. Sie betont die Monate, in welchen die Möglichkeit der Infektion eine besonders leichte ist, oder aber in welchen durch die herabgesetzte Resistenz und so erhöhte Disposition die Vorbedingung einer Erkrankung möglich ist.

Durch das Studium der epidemiologischen Verhältnisse nach Monaten habe ich feststellen können, daß das epidemische,

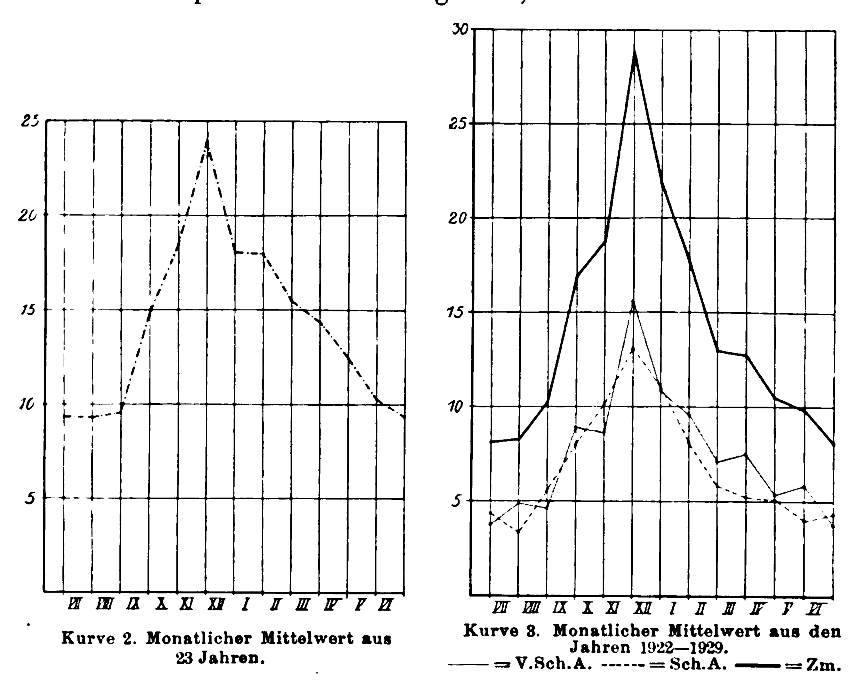
Tafel 2.

Jahr	I. Monat			II. Monat			III. Monat			IV. Monat			V. Monat			VI. Monat		
	K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.	
1907	8	7	15	5	4	9	6	7	13	8	7	15	3	8	11	5	2	7
1908	7	7	14	14	9	23	5	5	10	2	5	7	4	4	8	3	2	5
1909	4	9	13	2	2	4	5	3	8	6	9	15	3	2	5	7	7	14
1910	10	5	15	1	1	2	3	2	5	2	5	7	1	1	2	7	1	8
1911	6	3	9	5	7	12	5	4	9	4	4	8	4	5	9	3	5	8
1912	7	3	10	2	7	9	4	8	12	6	2	8	11	1	12	6	5	11
1913	6	3	9	9	4	13	4	5	9	7	6	13	3	0	3	1	6	7
1914	9	19	28	20	20	40	16	14	30	6	7	13	8	7	15	5	14	19
1915	26	29	55	27	11	38	16	15	31	6	7	13	12	8	20	10	4	14
1916	7	9	16	19	15	34	9	6	15	11	14	25	16	5	21	8	3	11
1917	12	16	28	9	12	21	8	6	14	14	9	23	8	7	15	6	9	15
1918	5	7	12	10	5	15	13	12	25	13	15	28	2	7	9	7	5	12

Jahr	VII. Monat			VIII. Monat			IX. Monat			X. Monat			XI. Monat			XII. Monat			I. bis XII. Monat		
	K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.	
1907	2	7	9	5	7	12	4	2	6	5	12	17	5	6	11	9	4	13	65	73	138
1908	3	4	7	1	3	4	1	4	5	5	3	8	5	9	14	1	3	4	51	58	109
1909	1	4	5	0	2	2	4	2	6	1	2	3	4	9	13	3	5	8	40	56	96
1910	1	3	4	1	2	3	1	2	3	8	1	9	3	3	6	4	5	9	42	31	73
1911	1	4	5	4	4	8	5	8	13	10	6	16	12	14	26	6	8	14	65	72	137
1912	3	7	10	2	5	7	5	3	8	8	5	13	5	6	11	10	4	14	69	56	125
1913	7	4	11	3	4	7	4	3	7	10	16	26	16	16	32	16	18	34	86	85	171
1914	8	4	12	11	12	23	25	17	42	40	30	70	30	29	59	19	13	32	197	186	383
1915	8	7	15	5	5	10	8	9	17	8	5	13	15	13	28	4	14	18	145	127	272
1916	7	7	14	9	3	12	12	9	21	3	14	17	13	15	28	5	17	22	119	117	236
1917	6	11	17	8	5	13	6	12	18	17	3	20	14	14	28	11	14	25	119	118	237
1918	2	2	4	3	4	7	9	7	16	6	7	13	3	4	7	3	3	6	76	78	154

1919	3 / 2 (5)	2 / 1 (3)	1 / 9 (10)	3 / 3 (6)	4 / 2 (6)	2 / 1 (3)	0 / 3 (3)	2 / 0 (2)	4 / 2 (6)	5 / 3 (8)	4 / 0 (4)	3 / 3 (6)	33 / 29 (62)
1920	5 / 5 (10)	3 / 1 (4)	4 / 5 (9)	2 / 2 (4)	1 / 5 (6)	2 / 0 (2)	2 / 0 (2)	1 / 1 (2)	1 / 0 (1)	1 / 1 (2)	0 / 2 (2)	9 / 3 (12)	31 / 25 (56)
1921	5 / 8 (13)	4 / 2 (6)	6 / 4 (10)	3 / 3 (6)	4 / 0 (4)	3 / 2 (5)	8 / 4 (12)	5 / 5 (10)	7 / 11 (18)	5 / 4 (9)	4 / 5 (9)	5 / 2 (7)	59 / 50 (109)
1922	5 / 1 (6)	4 / 2 (6)	2 / 1 (3)	1 / 1 (2)	1 / 0 (1)	0 / 1 (1)	4 / 3 (7)	1 / 0 (1)	2 / 5 (7)	2 / 4 (6)	4 / 3 (7)	5 / 5 (10)	31 / 26 (57)
1923	1 / 2 (3)	0 / 2 (2)	3 / 5 (8)	1 / 0 (1)	1 / 1 (2)	0 / 3 (3)	4 / 2 (6)	2 / 1 (3)	3 / 5 (8)	3 / 4 (7)	5 / 3 (8)	1 / 2 (3)	24 / 30 (54)
1924	5 / 1 (6)	1 / 2 (3)	5 / 3 (8)	3 / 1 (4)	1 / 5 (6)	0 / 0 (0)	0 / 3 (3)	1 / 4 (5)	1 / 0 (1)	0 / 1 (1)	5 / 4 (9)	3 / 6 (9)	25 / 30 (55)
1925	6 / 6 (12)	6 / 4 (10)	2 / 7 (9)	5 / 5 (10)	0 / 7 (7)	1 / 1 (2)	6 / 9 (15)	7 / 4 (11)	8 / 9 (17)	8 / 11 (19)	27 / 21 (48)	8 / 5 (13)	84 / 89 (173)
1926	9 / 12 (21)	16 / 12 (28)	10 / 10 (20)	8 / 6 (14)	6 / 12 (18)	10 / 11 (21)	9 / 6 (15)	10 / 10 (20)	18 / 12 (30)	10 / 15 (25)	18 / 23 (41)	16 / 18 (34)	140 / 147 (287)
1927	16 / 19 (35)	12 / 10 (22)	9 / 15 (24)	7 / 6 (13)	5 / 4 (9)	5 / 3 (8)	5 / 8 (13)	16 / 10 (26)	17 / 11 (28)	14 / 8 (22)	15 / 17 (32)	12 / 15 (27)	133 / 126 (259)
1928	18 / 12 (30)	13 / 19 (32)	17 / 15 (32)	9 / 13 (22)	16 / 12 (28)	8 / 11 (19)	6 / 4 (10)	10 / 7 (17)	11 / 12 (23)	26 / 31 (57)	32 / 45 (77)	26 / 22 (48)	192 / 203 (395)
1929	25 / 25 (50)	12 / 9 (21)	7 / 9 (16)	17 / 13 (30)	13 / 8 (21)	8 / 13 (21)	5 / 10 (15)	9 / 6 (15)	27 / 13 (40)	23 / 21 (44)	28 / 21 (49)	23 / 25 (48)	197 / 173 (370)
1930	20 / 28 (48)	12 / 15 (27)	15 / 12 (27)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)	— / — (—)
1907 bis 1929	205 / 210 (415)	196 / 161 (357)	160 / 170 (330)	144 / 143 (287)	127 / 111 (238)	107 / 109 (216)	98 / 116 (214)	116 / 104 (220)	183 / 158 (341)	218 / 207 (425)	267 / 282 (549)	202 / 214 (416)	2023 / 1985 (4008)
Mittelwert	18,04	15,52	14,34	12,47	10,34	9,39	9,30	9,56	14,82	18,47	23,86	18,08	173,91
Prozent	10,350	8,907	8,233	7,160	5,948	5,389	5,339	5,489	8,507	10,603	13,697	10,379	100

eigentlich infektiöse Jahr der Diphtherie im Juli—August *beginnt*, in den Ferien, d. h. also in einem Zeitpunkt, wo sich die Tore der Schule hinter den Kindern schließen und im Juni endigt, in einem Monat, wo das Minimum der Erkrankungen an Diphtherie erreicht wird, *was besonders durch die letzte Epidemie klar dokumentiert wurde* (siehe Tafel Nr. 3 und 4, Kurve Nr. 3). Daraus könnte man schließen, daß nicht die Schule und der Teil der Kinder, die sich im Schulalter befinden, von primärer Wichtigkeit für das Gepräge des Jahres- (Monats-) Verlaufes der Diphtherieerkrankung sind, sondern das Vorschul-



Kurve 2. Monatlicher Mittelwert aus 23 Jahren.

Kurve 3. Monatlicher Mittelwert aus den Jahren 1922—1929.
—— = V.Sch.A. ------ = Sch.A. ━━ = Zm.

alter, d. h. Kinder bis zum beendeten 6. Lebensjahre. Das müßte noch klarer hervortreten, wenn man diese Gruppen getrennt studierte. Deshalb war es notwendig, nach Monaten die Zahl der Kinder festzustellen, die sich im Vorschulalter (bei uns bis zum vollendeten 6. Jahre) und der Kinder, die sich im Schulalter befinden. (Daß die Summe der beiden Gruppen in einem oder anderen Monat nicht mit der Anzahl der Gesamterkrankungen übereinstimmt, ist dadurch begründet, daß Personen jenseits des schulpflichtigen Alters nicht mit eingerechnet wurden, und daß bei der amtlichen Anmeldung das Alter oft nicht angegeben wird. Diese Personen konnten in die Gesamtzahl mit eingerechnet werden, aber nicht in die oben erwähnten beiden Gruppen.)

Tafel 3a und 3b.

a) Vorschulalter

	1922		1923		1924		1925		1926		1927		1928		1929		1922 bis 1929	
	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.
I.	2	0	0	0	2	1	4	3	6	3	11	9	5	5	15	11	45	32
	2		0		3		7		9		20		10		26		77	
II.	4	1	0	1	0	0	6	2	8	6	2	3	6	10	4	4	30	27
	5		1		0		8		14		5		16		8		57	
III.	1	1	1	4	2	2	1	2	6	4	4	5	8	10	6	3	29	31
	2		5		4		3		10		9		18		9		60	
IV.	0	0	1	0	2	1	1	3	4	4	3	2	4	2	10	6	25	18
	0		1		3		4		8		5		6		16		43	
V.	1	0	1	0	1	3	0	3	5	4	2	1	12	3	8	3	30	17
	1		1		4		3		9		3		15		11		47	
VI.	0	1	0	2	1	0	1	0	5	3	3	0	4	4	3	3	17	13
	1		2		1		1		8		3		8		6		30	
VII.	0	0	3	1	0	1	4	2	5	2	5	4	2	2	2	6	21	18
	0		4		1		6		7		9		4		8		39	
VIII.	1	0	0	1	0	0	3	5	3	2	5	3	6	1	6	1	24	13
	1		1		0		8		5		8		7		7		37	
IX.	1	2	1	1	0	0	5	7	6	9	10	4	8	5	8	4	39	32
	3		2		0		12		15		14		13		12		71	
X.	1	2	3	2	0	0	6	4	3	7	3	1	7	11	12	7	35	34
	3		5		0		10		10		4		18		19		69	
XI.	3	1	2	0	2	1	9	9	10	13	6	5	15	25	15	9	62	63
	4		2		3		18		23		11		40		24		125	
XII.	2	0	1	2	2	1	6	3	8	6	4	3	12	10	15	12	50	37
	2		3		3		9		14		7		22		27		87	

b) Schulalter

	1922		1923		1924		1925		1926		1927		1928		1929		1922 bis 1929		Summe	
	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.	K.	M.
I.	2	0	1	2	2	0	1	3	2	5	5	6	12	6	8	10	33	32	78	64
	2		3		2		4		7		11		18		18		65		142	
II.	1	1	0	1	0	0	0	0	6	3	9	3	6	6	7	4	29	18	59	45
	2		1		0		0		9		12		12		11		47		104	
III.	0	0	2	1	0	0	1	3	5	5	2	8	7	3	1	4	18	24	47	55
	0		3		0		4		10		10		10		5		42		102	
IV.	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	4	6	4	7	7	5	20	21	45	39
	0		0		0		4		4		10		11		12		41		84	
V.	0	0	0	0	0	1	0	0	2	7	1	3	3	7	6	2	12	20	42	37
	0		0		1		0		9		4		10		8		32		79	
VI.	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	2	3	3	7	5	6	15	20	32	33
	0		0		0		0		9		5		10		11		35		65	
VII.	3	1	1	1	0	1	2	2	1	3	2	3	2	1	3	1	14	13	35	31
	4		2		1		4		4		5		3		4		27		66	
VIII.	0	0	1	0	0	0	3	0	6	7	9	6	4	3	2	4	25	20	49	33
	0		1		0		0		13		15		7		6		45		82	
IX.	1	3	2	2	1	0	2	2	6	3	6	2	3	7	16	8	37	27	76	59
	4		4		1		4		9		8		10		24		64		135	
X.	1	2	0	1	0	1	2	4	3	8	8	3	15	13	10	10	39	42	74	76
	3		1		1		6		11		11		28		20		81		150	
XI.	1	1	0	2	1	2	10	8	10	5	9	10	14	14	10	8	55	50	117	113
	2		2		3		18		15		19		28		18		105		230	
XII.	1	5	0	0	1	2	1	3	10	6	9	10	9	12	8	11	39	49	89	86
	6		0		3		4		16		19		21		19		88		175	

Tafel 4.

Monatliche Mittelwerte berechnet aus den Tafeln 3a und b.

V.Sch.A. = Vorschulalter; Sch.A. = Schulalter; Zm. = Zusammen.

	Monat											
	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
V.Sch.A.	4,87	4,62	8,87	8,62	15,62	10,87	9,62	7,12	7,50	5,37	5,87	3,75
Sch A.	3,37	5,62	8,00	10,12	13,12	11,00	8,12	5,87	5,25	5,12	4,00	4,37
Zm.	8,25	10,25	16,87	18,75	28,75	21,87	17,75	13,00	12,75	10,50	9,87	8,12

Da hat sich nun tatsächlich gezeigt, daß das (zahlenmäßige) Gepräge des Gesamtverlaufes größtenteils durch die Anzahl der im Vorschulalter erkrankten Kinder bestimmt ist, durch ihr zahlenmäßiges Überwiegen, aber vom Standpunkte der Verbreitung dieser Erkrankung und vom epidemiologischen Standpunkt ist diese Frage komplizierter, und daran nimmt die Schule in gehörigem Maße Anteil (siehe Tafel Nr. 3 und 4, Kurve Nr. 3). Außerdem gibt es noch andere Einflüsse und sicher mächtige, die den Jahresverlauf der Diphtherie bestimmen. Durch ihr Hinzutreten erreicht die Jahresepidemie der Diphtherie ihre größte Verbreitung im Winter mit dem Maximum vorwiegend im November. Diese Einflüsse sind so intensiv, daß nicht nur die Diphtherie durch die mächtige Anzahl der Erkrankungen im November das Maximum erreicht, sondern auch Masern und Scharlach, also Krankheiten mit verschiedener Epidemiologie, mit verschieden ätiologischem Agens und mit verschiedener Kontagiosität.

In diese alljährliche Flut und Ebbe der Erkrankungen greift die Immunität gewaltig ein, eigentlich die Immunitätsverhältnisse einer bestimmten Altersschicht, einer Kindergruppe und im ganzen schließlich auch sozialer Gruppen.

So wissen wir, daß die Immunität nach der Geburt mit zunehmendem Alter sinkt, das Minimum um das erste Jahr herum erreicht wird und sie dann allmählich steigt, und zwar überwiegend ohne durchgemachte Krankheit (*B. Schick*, *K. Kißkalt*, *T. Gröer*, *W. Park*, *A. Zingher* u. a. m.). Die Immunität wird also ganz unmerklich erworben, unabhängig von der Erkrankung, d. h. auf einem anderen Wege. Es ist auch sicher, daß sie nicht durch das Alter allein, nicht durch das Heranreifen, also durch einen rein physiologischen Entwicklungsprozeß bedingt ist. Denn am frühesten wird der prozentuell höchste Grad von Immunität erreicht bei der sozial niedrig-

stehenden Menschenschicht, schon später bei den Kindern der reicheren Stadtbevölkerung und am spätesten, oder überhaupt nicht, bei der Landbevölkerung. Die Erfahrung lehrt uns, daß in derselben Reihenfolge, in welcher die Immunität in den einzelnen Schichten erworben wird, auch die Kinder dieser einzelnen Schichten weniger durch die Infektionskrankheiten gefährdet sind, somit also auch durch die Diphtherie. Unter Gefährdung soll nicht nur die Morbidität und Letalität, sondern auch die Berührung mit dem Diphtheriebazillus verstanden werden. Größere Morbidität bedeutet (unter anderem) im allgemeinen auch größere und häufigere Berührung mit dem Diphtheriebazillus. Täglich sehen wir, daß die Kinder der sozial niedrigstehenden Stadtbevölkerung am meisten gefährdet sind, und den größten Teil der an Diphtherie erkrankten Kinder, besonders im zarten Alter, bilden die Kinder dieser Schicht. Bedeutend geringer ist die Anzahl der erkrankten Kinder aus den höheren sozialen Schichten, und am wenigsten gefährdet sind Personen auf dem Lande und in entlegenen Ortschaften (*E. Bay-Schmith*, *Fletscher* u. a.). Wenn auch einerseits unbestreitbar eine Immunität dem Alter nach gegenüber Infektionen existiert, ohne irgendeine spezifische Immunität, ähnlich wie es einen Unterschied gibt zwischen der Fähigkeit, der Bereitschaft, spezifische Antikörper zu bilden bei Säuglingen, beim jungen und beim älteren Kinde, oder aber beim Erwachsenen, so ist es doch andererseits sicher, daß die Immunität der älteren Kinder und Erwachsenen gegenüber Diphtherie nicht einfach das Resultat irgendeiner physiologischen Entwicklung darstellt. Es ist schwer zu glauben, daß in der Stadt lebende Personen denselben Grad der Entwicklung, welche auf dem Lande lebende erst im 17. Jahre, oder aber unter Umständen nicht einmal später erreichen, schon im 5. Jahre besitzen, wenn wir schon die Verhältnisse nicht nach den verschiedenen dichtbewohnten Vierteln vergleichen wollen. Ausgesprochener ist die Parallele mit dem Grade der Gefährdung.

Die Häufigkeit der Erkrankung (allerdings auch der Infektion) hängt ab von der Häufigkeit der Gelegenheit, mit dem infektiösen Agens in Berührung zu kommen, allerdings unter Bedingungen, die für dasselbe und für seine Entwicklung günstig sind. Die Ansteckung mit dem Diphtheriebazillus geschieht größtenteils von Mensch zu Mensch (durch Kranke, Rekonvaleszenten, oder aber durch gesunde Bazillenträger) auf dem Wege der Tröpfcheninfektion oder weniger häufig anderswie,

nämlich durch eine dritte Person, oder aber durch Gegenstände, Nahrungsmittel, ja wie es unlängst *E. Geiger* und *G. Simon* zeigten, können auch Haustiere, wie z. B. Hunde die Verbreiter des Diphtheriebazillus sein. Alle diese Arten und Möglichkeiten der Übertragung von Diphtheriebazillen auf ein gesundes Individuum sind in verschwindender Minderzahl gegenüber der direkten Infektion von Mensch zu Mensch. Diese Art der Infektion ist wieder abhängig von der Häufigkeit der Berührung, von der Häufigkeit und Intimität des Kontaktes zwischen den einzelnen Personen. Und dieser ist wiederum am häufigsten und innigsten unter den Kindern der sozial niedrigstehenden Schichten, bei dem gedrängten Zusammenleben einer Familie oder mehreren Familien in den dichtbewohnten Häusern und Wohnungen. Bei der reicheren Bevölkerung kommt das Kind gewöhnlich nur mit Erwachsenen in Berührung oder aber mit Kindern ähnlicher Lebensbedingungen, folglich nicht bedrohten und nicht gefährlichen. Der Kontakt ist nicht so häufig und innig. Ähnlich ist es auf dem Lande. Erst im Schulalter kommen die Kinder häufiger mit einer größeren Anzahl von Menschen in Berührung und erst in diesem Alter sind sie gefährdet. Das heißt in den sozial niedrigstehenden Schichten hat das Kind schon in viel jüngerem Alter Gelegenheit und Möglichkeit mit Diphtheriekranken und überhaupt mit dem ätiologischen Agens der Diphtherie in Berührung zu kommen und so gefährdet zu werden. Bei anderen Schichten und Wohnungsverhältnissen ist diese Möglichkeit erst merklich später gegeben. Da ergeben sich lauter Parallelen: Mit der Häufigkeit der persönlichen Berührung geht auch die Häufigkeit der Berührung mit dem infektiösen Agens einher, und parallel mit der Berührung mit dem infektiösen Agens finden wir auch eher, also im jüngeren und zarteren Alter, eine Immunität gegenüber der Diphtherie und daraus folgt, daß die häufige Berührung mit dem Diphtheriebazillus eine Immunität hervorruft. Wenn nur bei einem Bruchteil der immunen Personen die Immunität mittels einer durchgemachten Krankheit erworben wird, der andere Teil aber von keiner, wenigstens klinisch nachweisbaren Erkrankung weiß, muß sich offenbar die Immunität unter dem Einfluß einer unter Umständen unterschwelligen Infektion mit der Zeit ausgebildet haben, d. h. durch eine solche Infektion, welche nicht zum Hervorrufen einer Krankheit genügt, aber ausreicht, den Organismus anzutreiben, Antikörper gegenüber dem Diphtherietoxin zu bilden und gleichzeitig eine gewisse potentielle Immunität des

ganzen Organismus gegenüber dieser Krankheit zu schaffen. Daß dem tatsächlich so ist, zeigten auch *J. Brdlík* und *Zd. Havlasa* schon im Jahre 1913. Sie konnten feststellen, daß Pflegerinnen, die selbst nie an Diphtherie erkrankten, aber in steter Berührung mit Diphtheriekranken waren, sich die Immunität ohne eine Erkrankung erwarben. Personen allerdings, die keine Fähigkeit zum Bilden von Antikörpern besitzen — solche gibt es zum Glück nur wenige —, werden durch eine unterschwellige Infektion nicht immun, ja es scheint, daß der größte Teil von ihnen nicht einmal nach einer durchgemachten Krankheit immun wird. Diese Personen können auch mehrmals an Diphtherie erkranken.

Die Träger von Diphtheriebazillen spielen die größte Rolle bei der Streuung und Verschleppung der Diphtheriebazillen. Diphtheriebazillen finden sich nicht nur bei Diphtherieerkrankten, sondern auch bei vollständig gesunden Personen. Die Träger, d. h. Streuer der Diphtheriebazillen teilen wir ein in:

1. Personen im Inkubationsstadium,
2. Personen mit manifester Diphtherie,
3. Rekonvaleszenten,
4. gesunde Personen, die klinisch nicht an Diphtherie krank sind.

Diese gibt es am meisten, und sie können wiederum ständige oder intermittierende Streuer sein.

Für unsere Deduktionen ist es wichtig, zu bemerken, daß unter anderen Autoren *M. Haidvogel* und *F. Wildschke* beobachteten, daß die Anzahl der Träger in den kalten, nassen Jahreszeiten zunimmt gegenüber den gemäßigten Jahreszeiten. Prozentual waren diese Unterschiede sehr stark ausgeprägt durch die Werte 30 resp. 7,5%. Des weiteren fand *A. Kollmann* in der Anstalt 13,6%, in der Stadt 5,7—31,8% Bazillenträger, und zwar je dichter das Milieu, je tiefer der soziale Stand, desto mehr. Am wenigsten Bazillenträger konnte er in den Kreisen der vermögenden Klasse feststellen.

Die überwiegende Mehrzahl der Träger ist immun, allerdings kann nicht bestritten werden, daß eine gewisse Anzahl zur Zeit der Untersuchung noch nicht immun sein muß, und eben deshalb ist die Anzahl der nicht Immunen bei den einzelnen Autoren wechselnd. Denn es ist bis jetzt nicht festgestellt worden, in welchem Zeitraum eine genügende Immunität vermittels einer unterschwelligen Infektion erworben wird. Bei einem jeden Träger, der sich keine Immunität erwirbt, wird ein bestimmter

lokaler Widerstand, verschieden bedingt, vorausgesetzt. Übrigens können, glaube ich, diese verschiedenen Angaben und Widersprüche auch dadurch bedingt sein, wie lange diese oder jene Person Träger ist. Das kann man bei niemandem zur Zeit der Untersuchung bestimmen und nach einer einzigen Untersuchung kann man auch kein entscheidendes Urteil fällen. Die Frage der Nichtimmunität der Träger muß noch von diesem Standpunkt revidiert werden. Dies alles in Kürze vorauszuschicken, schien mir notwendig wegen des leichteren Verständnisses meiner Erklärung des Auftretens und Abflauens der Jahresdiphtherieepidemien in Preßburg.

Jedes Jahr, am Ende des Sommers, entsteht in der Gemeinschaft der Kinder unserer Stadt eine kleine Revolution, ein kleiner Umsturz. Ein Umsturz, seelisch zwar schon lange vorbereitet, aber verwirklicht an einem einzigen Tag, an dem ersten Septembermorgen. Aus den verschiedensten Teilen und Vierteln der Stadt strömen die kleinen Abcschützen in die Schule, deren Tore sich zum ersten Male vor ihnen auftun. Die Anzahl dieser Kinder ist jedes Jahr eine große. Langsam werden dort neue Bekanntschaften gemacht, später Freundschaften geschlossen. Der bis dahin verhältnismäßig enge Horizont des Kindes weitet sich. Die „Interessen und Spielgruppen" der vergangenen Spieljahre, am Anfang nur auf die eigene Familie, auf die eigenen Geschwister beschränkt, später übertragen auf die Kinder im Wohnhause, auf den nahen Spielplätzen, lockern sich, verändern sich oder zerfallen ganz im Laufe des beginnenden Schuljahres. Alte Bekanntschaften und Freundschaften werden vernachlässigt, neue werden gesucht und geschlossen. So beginnen sich neue gemeinsame „Interessengruppen" zu bilden, entsprechend dieser Altersschicht. Es kommen Kinder, die sich früher unbekannt waren, in Berührung, und es werden auch Familien, die sich früher gleichgültig waren, miteinander bekannt. Allmählich entsteht auch ein Kontakt außerhalb der Schule. Dieser wird häufiger und intimer, sobald die Pflichten und Aufgaben in der Schule zu- und gleichzeitig die schönen und sonnigen Tage abnehmen. Wenn das naßkalte, ungemütliche Wetter naht, zieht und drängt sich alles in der Wohnung zusammen. Besonders bei den sozial niedrigstehenden Schichten pfercht sich die meistens vielköpfige Familie in der wenig geräumigen Wohnung zusammen, sehr häufig in einem einzigen Raume, welcher von der Küche angefangen allen Bedürfnissen der Familie dienen muß. So wird mit der nassen, kühlen Witterung der Kontakt unter den

einzelnen Personen in der Häuslichkeit derart intim, daß er intimer nicht mehr sein könnte. Auch die gegenseitige Berührung der Schulkinder untereinander wird jetzt inniger. In den langen Herbstabenden werden die gegenseitigen Besuche erledigt. Auch wenn der Grund, welcher diese Kinder einander nähert, in den gegenseitigen Schulinteressen liegt, entwickeln sich verschiedene Grade des gesellschaftlichen Lebens vom kurzen Zusammenlernen und Zusammenspielen bis zu den immer häufiger besuchten und sorgfältig vorbereiteten „five o'clock teas“, wo die kleine erstjährige Schülerin, die kleine Tochter der bewirtenden Familie, die Funktion der Hausdame vertritt. Das alles nach der sozialen Stellung dieser oder jener Familie. Die Schulkinder kommen in so enge Beziehung mit vielen Personen, mit anderen Schulkindern, Erwachsenen, aber auch mit den jüngeren Geschwistern ihrer Altersgenossen. Wenn sich auf diese Art die gesellschaftlichen und „Interessengruppen“ für das ganze Schuljahr gebildet und fest aneinander geschlossen haben, so hat auch die Jahresepidemie in unserer Stadt ihr Maximum erreicht, sowohl in der Gruppe der Schulkinder, als auch bei den Kindern im Vorschulalter. Es ist selbstverständlich, daß, wenn auch in der Schule Kinder der verschiedenen sozialen und gesellschaftlichen Schichten zusammengeraten, außerhalb der Schule wieder nur Kinder der gleichen sozialen Schichten zusammenkommen. Also Kinder von Eltern, bei denen die Lebensbedingungen, alle äußeren Umstände, wenn auch nicht ganz dieselben, aber doch sehr ähnliche sind. Es ist sicher bezeichnend für die Diphtherie, allerdings auch für die Durchschnittsverhältnisse von 23 Jahren in unserer Stadt, daß nach erreichtem Maximum zuerst ein rapider, später langsamer Abstieg in der Anzahl der Erkrankungen stattfand.

Wenn wir zuerst die Schulverhältnisse verfolgen (Kurve Nr. 3), so bemerken wir, daß nach erreichtem Maximum ein steter Abstieg in der Anzahl der Erkrankungen Platz greift. Ein halbes Jahr genügt, daß sich die ganze Klasse aktiv immunisiert, entweder mittels durchgemachter Erkrankung oder einer unterschwelligen Infektion. Die eben angeführte Kurve erklärt uns die Geschwindigkeit des immunisierenden Prozesses mittels unterschwelliger Infektion, d. h. daß er minimal 3, maximal 6—7 Monate dauert. Die am meisten gefährdeten und am wenigsten Widerstandsfähigen erkranken bis Ende des Monats November, aber gleichzeitig wird durch ihr Mitwirken ein Teil ihrer Mitschüler infiziert, und sie werden zum Träger

von Diphtheriebazillen. Die Kranken und ihre Geschwister, zeitweilige Träger, Mitschüler verbreiten die Bazillen der Diphtherie in ihren Kreisen wieder weiter. Der Rekonvaleszent kehrt in die Schule zurück (in unserer Stadt gewöhnlich 2 bis 3 Wochen vom Beginn der Erkrankung an gerechnet), er kann noch immer Träger sein und so Verbreiter von Bazillen und damit noch einmal eine Quelle der Infektion. Auf diesem Wege werden alle „Interessengruppen" des betreffenden Jahres verseucht, in denen die Diphtherie erscheint. So erkranken oft auf rätselhafte Weise Kinder im Vorschulalter, ohne daß jemand auch in der entfernten Bekanntschaft an Diphtherie erkrankt wäre. Das ist eben nur auf dem Wege der Bazillenträger möglich. Wie ich seinerzeit gezeigt habe, sind die Kinder in diesem Alter am meisten empfänglich. In unserer Stadt sind es Kinder im Alter von 2—3—4 Jahren, die mit dem höchsten Prozentsatz an der Gesamtsumme der an Diphtherie erkrankten Kinder teilnehmen, deshalb, weil sie nicht immun sind; dann die sechsjährigen Kinder wegen des in diesem Alter häufigeren Kontaktes mit dem ätiologischen Agens der Diphtherie (Schule), und weil sie mit ihm bisher noch nicht in Berührung kamen als die ältesten Kinder der Familie, oder als einziges Kind und wegen noch zahlreicher anderer Umstände. Durch diese Verseuchung mit dem Diphtheriebazillus durch unterschwellige Infektion werden immer mehr Schulkinder aktiv immun gegenüber der Diphtherie und immer weniger Schulkinder erkranken an dieser Seuche.

Wenn die zum Verständnisse der Monatskurven der Epidemien in Preßburg angeführten Auseinandersetzungen richtig sind, so müssen sie eine allgemeine Gültigkeit haben oder, mit anderen Worten, müssen diese Angaben mutatis mutandis in anderen Orten auch ähnliche sein. Dem ist wirklich so. So bestätigt z. B. die Statistik aus Prag von *J. Brdlík* aus dem Jahre 1902—1913 die Richtigkeit dieser Behauptungen. Im Verlaufe dieser Jahre war die Anzahl der Erkrankungen nach Monaten folgende: im Juli 137, im August 123, im September 179, im Oktober 228, im November 228, im Dezember 205, im Januar 209, im Februar 218, im März 172, im April 140, im Mai 124, im Juni 111. Allerdings sind die Bedingungen in Prag nur teilweise den unseren ähnlich. Der Herbst beginnt dort früher, der Winter dauert länger, während bei uns auch der Monat Oktober noch ziemlich günstig für einen Aufenthalt der Kinder im Freien ist. Nach den oben auseinandergesetzten Ausführungen könnte man

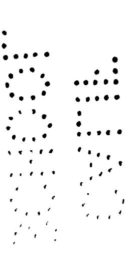
erwarten, daß das Maximum der Jahresepidemie in Prag um so früher erreicht wird, je eher durch die Ungunst des Wetters die kindliche Gemeinschaft gezwungen wird, sich zum warmen Herd zu flüchten, und je eher die oben erwähnten günstigen Bedingungen der Verbreitung und Ansiedlung des Diphtheriebazillus entstehen. Deshalb wurde in Prag durch das Zusammentreffen günstiger Umstände (für die Verbreitung der Diphtherie), besser gesagt durch deren gedrängte Aufeinanderfolge, ein sukzessives nicht unterbrochenes steiles Maximum erreicht, und nach einem längeren Verweilen auf einer merklichen Höhe kam es zu einem raschen Sinken in der Anzahl der Erkrankungen an Diphtherie. Das Jahresmaximum wurde nach anfänglichen Schwankungen in den Ferien schon im Oktober erreicht, dies hält mit kleinen Schwankungen bis zum Februar an und das Jahresminimum wird dann durchschnittlich binnen 4 Monaten erreicht. So ist es mir mit Hilfe der angeführten Daten gelungen, festzustellen, daß die Verbreitung der Epidemie in Preßburg eine verhältnismäßig langsame ist. Sicher ist sie langsamer als in Prag, woraus ich schließen möchte, daß unser Milieu in Preßburg, welches jährlich verseucht wird, viel schütterer ist als das von Prag. Jeder, der diese beiden Städte kennt, muß dies, glaube ich, bestätigen. Im November aber wird es merklich dichter, und dieses Faktum äußert sich sogleich in einem steilen Anstieg der Diphtheriefälle in diesem Monate. Auch die Verseuchung der einzelnen „Interessen- und Gesellschaftsgruppen" in Preßburg geschieht wegen der verhältnismäßigen Isoliertheit viel langsamer, während sie in Prag, wie es scheint, gegenseitig durch die einzelnen Mitglieder der betreffenden Gruppen durchwebt sind. Auch das zeigt uns, daß das Milieu in Prag merklich dichter ist als in Preßburg. Wie in Prag, so haben auch bei uns die Sommerferien keinen günstigen Einfluß auf die Abnahme der Diphtherie, oft sogar umgekehrt einen ungünstigen (siehe *J. Brdlík*). Schließlich noch eine Übereinstimmung mit den Prager Verhältnissen, welche die oben angeführte Meinung über die Verhältnisse von Preßburg erhärtet. Das ist, daß wie bei uns auch dort die Diphtheriefälle bei ungünstigem Wetter zunehmen. Als eine ähnliche Bestätigung dient die Statistik des ganzen Staates von *H. Pelc*, nach Monaten geordnet. Übereinstimmend mutatis mutandis ist die Statistik von *Th. Madsen* oder die Statistik des Völkerbundes aus verschiedenen Ländern.

Meine in obigen Abschnitten angeführten Behauptungen betreffs der Epidemiologie der Diphtherie in unserer Stadt kann

Tafel 5.

Jahr	1 Jahr			2 Jahre			3 Jahre			4 Jahre			5 Jahre			6 Jahre			7 Jahre		
	K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.	
1907	3	2	5	19	14	33	10	13	23	9	14	23	6	10	16	10	8	18	5	4	9
1908	2	4	6	10	10	20	13	8	21	5	4	9	9	4	13	1	9	10	2	4	6
1909	3	6	9	13	7	20	2	14	16	4	7	11	6	4	10	3	6	9	0	2	2
1910	5	1	6	7	4	11	5	3	8	6	3	9	4	4	8	2	7	9	5	2	7
1911	8	1	9	11	11	22	13	9	22	12	16	28	5	10	15	2	3	5	2	3	5
1912	5	5	10	12	11	23	12	8	20	7	4	11	15	5	20	5	7	12	4	4	8
1913	9	6	15	14	13	27	12	7	19	10	14	24	9	9	18	5	11	16	6	4	10
1914	7	10	17	33	26	59	33	28	61	35	26	61	15	18	33	17	17	34	14	17	31
1915	5	5	10	32	13	45	21	22	43	23	14	37	16	11	27	15	16	31	6	3	9
1916	12	7	19	26	24	50	17	22	39	11	12	23	16	13	29	7	9	16	5	4	9
1917	2	2	4	18	10	28	22	16	38	9	22	31	17	12	29	5	5	10	9	11	20
1918	4	5	9	14	15	29	14	8	22	6	8	14	8	7	15	5	3	8	6	6	12

Jahr	8 Jahre			9 Jahre			10 Jahre			11 Jahre			12 Jahre			13 Jahre			14 Jahre und darüber		
	K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.		K.	M.	
1907	0	2	2	2	1	3	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	2	2
1908	3	6	9	0	2	2	2	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	7	9
1909	0	0	0	2	1	3	2	0	2	1	0	1	2	4	6	1	0	1	2	4	6
1910	1	0	1	0	2	2	2	0	2	1	0	1	0	2	2	0	0	0	4	3	7
1911	5	1	6	1	1	2	1	1	2	0	1	1	2	2	4	0	2	2	3	11	14
1912	1	3	4	2	1	3	3	0	3	2	0	2	0	2	2	1	0	1	1	3	4
1913	7	3	10	2	1	3	4	2	6	1	3	4	0	1	1	2	1	3	4	11	15
1914	6	6	12	9	9	18	11	2	13	8	3	11	2	3	5	1	4	5	8	13	21
1915	2	6	8	5	6	11	2	8	10	6	6	12	3	2	5	0	2	2	12	9	21
1916	0	5	5	2	4	6	3	3	6	5	1	6	2	2	4	1	3	4	13	7	20
1917	7	5	12	4	7	11	3	4	7	3	3	6	4	1	5	0	1	1	6	9	15
1918	6	7	13	5	1	6	1	2	3	3	2	5	0	0	0	3	0	3	2	8	10



1919	2 – 0 (2)	2 – 5 (7)	4 – 4 (8)	3 – 2 (5)	2 – 3 (5)	3 – 3 (6)	1 – 4 (5)	3 – 2 (5)	0 – 1 (1)	4 – 1 (5)	5 – 3 (8)	0 – 1 (1)	2 – 0 (2)	0 – 1 (1)
1920	4 – 1 (5)	0 – 5 (5)	5 – 2 (7)	3 – 0 (3)	3 – 2 (5)	1 – 3 (4)	1 – 0 (1)	1 – 2 (3)	2 – 1 (3)	3 – 0 (3)	0 – 0 (0)	2 – 0 (2)	1 – 1 (2)	1 – 6 (7)
1921	10 – 2 (12)	12 – 15 (27)	9 – 5 (14)	5 – 4 (9)	2 – 6 (8)	2 – 1 (3)	2 – 3 (5)	5 – 2 (7)	2 – 2 (4)	0 – 0 (0)	4 – 1 (5)	1 – 0 (1)	0 – 0 (0)	4 – 5 (9)
1922	4 – 0 (4)	4 – 2 (6)	6 – 4 (10)	0 – 2 (2)	2 – 0 (2)	2 – 1 (3)	2 – 0 (2)	2 – 5 (7)	0 – 2 (2)	1 – 1 (2)	1 – 3 (4)	0 – 0 (0)	2 – 0 (2)	3 – 6 (9)
1923	1 – 3 (4)	5 – 6 (11)	5 – 2 (7)	0 – 3 (3)	1 – 1 (2)	1 – 2 (3)	1 – 2 (3)	0 – 3 (3)	1 – 0 (1)	0 – 1 (1)	2 – 0 (2)	1 – 1 (2)	1 – 0 (1)	3 – 6 (9)
1924	1 – 0 (1)	4 – 1 (5)	5 – 2 (7)	2 – 4 (6)	1 – 2 (3)	0 – 0 (0)	2 – 2 (4)	2 – 0 (2)	0 – 1 (1)	0 – 2 (2)	0 – 0 (0)	0 – 0 (0)	0 – 1 (1)	6 – 10 (16)
1925	6 – 2 (8)	12 – 8 (20)	11 – 12 (23)	11 – 11 (22)	9 – 7 (16)	8 – 12 (20)	3 – 3 (6)	2 – 3 (5)	3 – 4 (7)	1 – 2 (3)	1 – 0 (1)	2 – 2 (4)	1 – 1 (2)	6 – 12 (18)
1926	10 – 7 (17)	16 – 17 (33)	15 – 18 (33)	9 – 14 (23)	15 – 11 (26)	18 – 18 (36)	17 – 13 (30)	4 – 5 (9)	7 – 5 (12)	5 – 6 (11)	2 – 3 (5)	4 – 3 (7)	1 – 3 (4)	5 – 13 (18)
1927	1 – 8 (9)	10 – 4 (14)	15 – 7 (22)	18 – 11 (29)	15 – 8 (23)	15 – 24 (39)	20 – 20 (40)	13 – 5 (18)	4 – 5 (9)	2 – 5 (7)	2 – 2 (4)	5 – 3 (8)	0 – 1 (1)	14 – 8 (22)
1928	6 – 9 (15)	15 – 16 (31)	23 – 20 (43)	17 – 17 (34)	26 – 26 (52)	38 – 27 (65)	16 – 18 (34)	14 – 16 (30)	6 – 8 (14)	3 – 7 (10)	1 – 3 (4)	2 – 1 (3)	1 – 3 (4)	10 – 34 (44)
1929	19 – 5 (24)	24 – 18 (42)	20 – 11 (31)	24 – 18 (42)	16 – 18 (34)	26 – 16 (42)	24 – 17 (41)	17 – 13 (30)	10 – 12 (22)	4 – 4 (8)	0 – 5 (5)	0 – 3 (3)	1 – 3 (4)	10 – 29 (39)
1907 bis 1929	129 – 91 (220)	313 – 255 (568)	292 – 245 (537)	229 – 230 (459)	218 – 191 (409)	191 – 208 (399)	153 – 146 (299)	101 – 100 (201)	69 – 77 (146)	57 – 52 (109)	48 – 40 (88)	33 – 33 (66)	19 – 27 (46)	119 – 217 (336)
Mittelwert	} 9,56	24,69	23,34	19,95	17,78	17,34	13,00	8,73	6,34	4,83	3,82	2,86	2,00	14,60
Proz.	5,66	14,62	13,82	11,80	10,53	10,27	7,70	5,17	3,70	2,80	2,26	1,63	1,18	8,65

ich auch mit anderen Daten erhärten. Daß die Diphtherieepidemien (und Pandemien) tatsächlich nur auf einem, wenn auch selbst nur durch unterschwellige Infektion, nicht verseuchten, nicht immunisierten Boden gedeihen, dokumentieren die angeführten Alterskurven aus den Jahren 1922—1929 (siehe Tafel Nr. 5, Kurve 4—11). In den von der Diphtherie wenig heimgesuchten Jahren, im Jahre 1922, 1923, 1924, wuchsen Kinder auf, die mit dem Diphtheriebazillus in keinerlei Form in Berührung kamen. Wenn es auch ein merkliches Plus war, daß sie dieser Erkrankung im zarteren Alter entgingen, so waren sie doch in ständiger Gefahr, daß sie eventuell in den späteren Jahren der Kindheit erkranken. Die Diphtherie holt unbarmherzig alles ein, was sie in den Jahren mit niedrigerer Anzahl der Erkrankungen versäumt hat. Wenn das wahr ist, wenn also die Behauptung, daß die Immunität aktiv als Folge und Resultat einer Berührung des Organismus mit dem Diphtheriebazillus erworben wird und nicht durch einen rein physiologischen Entwicklungsprozeß entsteht, wenn also diese Behauptung zutrifft, so mußten in den Jahren der Epidemie, das sind die Jahre 1925—1929, folgend den Jahren mit niedrigem epidemischen Stand nicht nur mehr Kinder im allgemeinen erkranken, aber auch in Überzahl Kinder in höherem Alter. In diesen Jahren erkrankte auch tatsächlich eine große Anzahl älterer Kinder, und an den Kurven der Jahre 1925—1929 ist sichtbar, daß eine merkliche Verschiebung nach den höheren Altersklassen hier entstanden ist.

Aus den angeführten Zahlen (Tafel Nr. 5) ist es sichtbar, daß auch in den höheren Schuljahren noch eine merkliche Anzahl der Erkrankungen vorlag; und diese Zahlen ermöglichen uns teilweise die Vorstellung, wieviel Klassen und eine wie große Anzahl der Kinder infiziert und so durch unterschwellige Infektion immunisiert werden konnten. Es ist selbstverständlich, daß nach einer solchen Durchseuchung der Stadt für den Diphtheriebazillus nicht viel entsprechender Boden übrig bleibt, die Erkrankungen nehmen ab, allerdings mit der Zeit auch die Anzahl der unterschwellig Infizierten, damit das Spiel der Natur sich aufs neue wiederholen kann. In den nicht epidemischen Jahren wachsen bei uns also Kinder, in keiner Weise geschützt, nicht immunisiert heran, aber der Berührung mit dem Diphtheriebazillus weichen sie wohl doch nicht aus, weil dann alle Bedingungen für die Entwicklung einer Diphtherieepidemie gegeben sind, wenn sich solche nicht geschützte Kinder in ge-

nügender Anzahl ansammeln, und wenn dazu noch die Virulenz des Diphtheriebazillus ansteigt und prädisponierende Momente mithelfen. Wie aus den angeführten Kurven ersichtlich ist, waren diese Bedingungen in unserer Stadt bei der letzten Epidemie im Jahre 1925 erfüllt. — Beim Vergleich der einzelnen Jahresergebnisse, nach dem Alter geordnet, konnte ich mich dem Eindruck nicht erwehren, daß im zarteren Alter die Diphtherie auch in unserer Stadt eine größere Affinität zu den Knaben als zu den Mädchen hat.

In Zusammenfassung der angeführten Daten aus 23 Jahren hat sich gezeigt, daß die Morbidität an Diphtherie eine verhältnismäßig höhere ist bei Knaben im Alter von 1, 2, 3 Jahren. Nach diesem Alter überwiegen dann abwechselnd einmal die Mädchen, das andere Mal die Knaben. Aber nicht nur die Morbidität war höher bei den Knaben dieses Alters, sondern auch die Letalität, wie ich es am klinischen Material zeigen konnte. Es zeigt sich hier eine gewisse und sehr tief wurzelnde Regelmäßigkeit, was sich auch darin äußert, daß die Mehrzahl der Totgeburten männlichen Geschlechtes ist. Viele Autoren vermuten, daß das eine Beziehung zum Geschlechte hat, und zur Unterstützung dieser Meinung führen sie ziemlich komplizierte Theorien an. Sicher sind dafür gewisse Vorbedingungen vorhanden, gegeben schon in den Geschlechtchromosomen, aber des weiteren scheint es mir, daß sich hier eine auch in den anderen Gebieten der Natur häufig beobachtete Erscheinung offenbart, daß Individuen, die in dem schweren, ihnen zukommenden Lebenskampfe sich nicht behaupten können, abfallen. Mädchen und Knaben haben doch eine abweichende Lebensaufgabe, und man kann nicht bestreiten, daß die der Knaben eine schwierigere ist. Und auf diese Aufgabe wird scheinbar das männliche Geschlecht von der Natur vorbereitet, zuerst durch Superproduktion und dann dadurch, daß Individuen, die sich nicht behaupten können, abfallen. Man kann nicht bestreiten, daß es Ausnahmen gibt, aber diese stören die allgemeine Regel nicht. — Während die einzelnen Altersschichten dem Geschlechte nach merklich verschieden an der Morbidität beteiligt sind, ist dieser Unterschied im ganzen nicht bedeutend. Knaben gab es 2023, Mädchen 1985, d. h. 49,6%; es handelt sich also eigentlich nur um ein halbes Prozent. Eine ähnliche fast gleiche Beteiligung fand auch *I. D. Collins* in dem großen statistischen Material Amerikas.

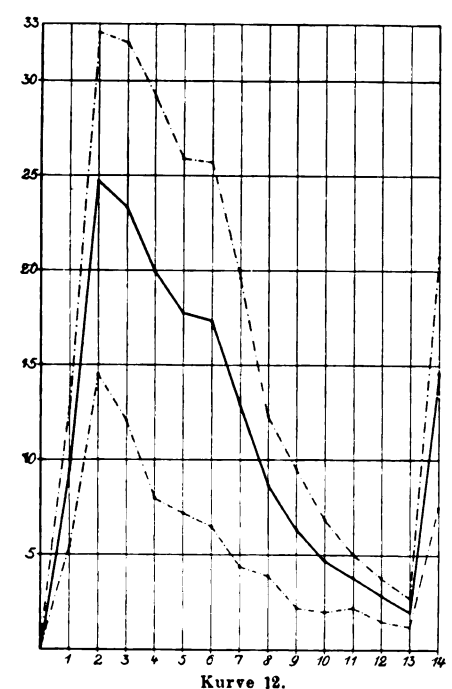
Tafel 6.

I. Altersdurchschnitt in den epidemielosen Jahren, d. h. 1907—1910 und 1919—1924.

II. Altersdurchschnitt in den Epidemie-Jahren, d. h. 1911—1918 und 1925—1929.

	Alter (Jahre)													
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14. u. darüber
I. Mw.	5,40	14,50	12,1	8,00	7,20	6,50	4,40	3,90	2,20	2,00	2,20	1,50	1,20	7,50
II. Mw.	12,76	32,53	32,0	29,15	25,91	25,69	19,61	12,38	9,53	6,84	5,07	3,92	2,76	20,76

Indem ich mich noch bei der letzten Kurve (Nr. 12, Tafel Nr. 5 und 6) aufhalte, muß ich ergänzend erwähnen, daß in unserer Stadt das durch Diphtherie am meisten bedrohte Alter das 2., 3., 4. Jahr ist (untere Kurve), und zur Zeit der Epidemie sich noch das 5., 6., 7. Jahr hinzugesellt (obere Kurve). Das 1. und 8. Jahr ist im achtjährigen Durchschnitt fast gleichmäßig beteiligt (siehe Tafel Nr. 5, letzte Reihe), wahrscheinlich aus denselben Gründen, aber bei verschiedenen Umständen. Die Säuglinge besitzen eine auf plazentarem Wege von der Mutter erworbene Immunität, und derart sind sie geschützt, wenn sie auch mit dem Diphtheriebazillus in Berührung kämen, und die Kinder vom 8. Jahre aufwärts haben sich die Immunität wahrscheinlich schon erworben vermittels einer unterschwelligen Infektion. Von diesem Alter an nehmen die Erkrankungen allmählich ab bis zum 14. Jahr, also bis zu einem Alter, wo nach unserem Gesetz die Schulpflicht aufhört und das Kindesalter endet. Unter den an Diphtherie erkrankten Erwachsenen überwiegen die Frauen, weil sie als Mütter, Pflegerinnen. Kindermädchen usw. am häufigsten und andauerndsten



Kurve 12.
Obere Kurve: Die durchschnittliche Altersinzidenz in den Epidemiejahren (Tafel 6). — **Mittlere Kurve:** Die durchschnittliche Altersinzidenz aus 23 Jahren (Tafel 5). — **Untere Kurve:** Die durchschnittliche Altersinzidenz in den epidemielosen Jahren (Tafel 6).

mit den infizierten oder diphtheriekranken Kindern in Berührung kommen.

Man könnte einwenden, daß der ganze Prozeß der Immunisierung vermittels der angeführten „Interessengruppen" der Kinder durch die sogenannte unterschwellige Infektion wenig wahrscheinlich ist, und daß es schwer verständlich ist, daß bei der großen Möglichkeit und häufigen Gelegenheit zur Infektion es bei empfänglichen und nicht immunen Kindern zu keiner Erkrankung kommt. Schließlich ist ja auch der Begriff der unterschwelligen Infektion bei der Diphtherie wenig sicher und abgegrenzt. Größtenteils wird darunter soviel verstanden, daß es sich um eine Infektion handelt, die nicht zum Hervorrufen der Krankheitserscheinungen ausreicht, aber genügt, den Organismus zur Bildung spezifischer Antikörper anzutreiben (*M. Pfaundler, R. Degkwitz, B. de Rudder* u. a.). Allerdings haben wir uns dadurch dem Wesen der Sache nicht genähert. Wie ist es möglich, daß ein solcher sich selbst immunisierender Träger nicht erkrankt, aber andere infiziert und diese hinwiederum erkranken können? Aber es scheint mir, daß diese Regelmäßigkeit uns den Schlüssel zu der ganzen Frage gibt. Es ist nur so möglich, daß sich die Virulenz des Diphtheriebazillus ändert. Die Virulenz des Diphtheriebazillus unterliegt ständig Veränderungen. Ist diese Veränderung möglich und ersichtlich im großen (*B. Feierabend, J. Siegl, P. Durand, I. Guerin*), so muß der Grund dieser Veränderung in der Veränderbarkeit der Stämme und Gruppen liegen. Wie veränderlich diese Virulenz ist, zeigt uns deutlich das Tierexperiment. Eine bestimmte Kultur oder ein bestimmter Stamm tötet ein Meerschweinchen binnen 24—36 Stunden, ein anderer später, und es gibt auch solche, die erst in 8—10 Tagen töten. Sogar die einzelnen Kolonien ein und derselben Kultur besitzen nicht dieselbe Virulenz (*P. Lereboullet, G. Boulanger, Pilet*). Des weiteren kann eine kleine Änderung im Nährboden die Virulenz des Diphtheriebazillus verändern, und da es sicher ist, daß jedes Kind, jede Person einen anderen Boden für das infektiöse Agens abgibt, kann sich seine Virulenz auch im Lebenden ändern (*F. Schiff*). Mit Recht schreibt dieser Autor: „Der Erreger ist auf eine bestimmte Art des Ablaufs der Lebensprozesse eingestellt; die Infektion ist ja nicht eine einfache Keimzüchtung auf einem Nährboden, sondern sie hat einen lebenden Organismus zur Vorbedingung, ja sie ist überhaupt erst die Reaktion des lebenden Organismus auf den Infekt." Schließlich ist *Papacostas* und

Gathé ein sehr schöner Beweis gelungen. Sie haben gezeigt, daß die Produktion des Diphtherietoxins veränderbar ist mittels Verbindung des Diphtheriebazillus mit anderen Bazillen. So erhöhen die Streptokokken die Bildung des Toxins, die Pneumobazillen verringern sie wieder. Es ist nicht glaublich, daß nur diese Bakterien einen Einfluß auf die Virulenz des Diphtheriebazillus hätten. Wir können dies auch den anderen Bakterien nicht absprechen. So ist die derzeitige Virulenz der Diphtheriebazillen durch die Natur des infektiösen Terrains bedingt, auf welchem sich das infektiöse Agens der Diphtherie ansiedelt, wobei die Art und die Zusammensetzung der Bakterienflora, mit welcher sich die Diphtheriebazillen vereinigen, bedeutsam ist. Diese kann die Virulenz der Diphtheriebazillen derart verringern, daß sie in denselben Lebensbedingungen verbleibend ihre Pathogenität auch für einen anderen Nährboden mit dem gleichen Milieu verlieren. Meiner Ansicht nach dient als markantes Beispiel die seltene familiäre Infektion der Diphtherie (*G. Jürgens, J. Moldovan, Hachla* und viele andere). In Preßburg gab es z. B. im Jahre 1926 nur 2,56%. Zur Feststellung dieser Tatsache habe ich 149 Familien untersucht auf die Anzahl der Kinder, auf die Anzahl der gleichzeitigen Erkrankung, schließlich auf die Anzahl der familiären Infektion. So habe ich nach anamnestischen Angaben feststellen können, daß in 117 Familien im Jahre 1926 390 Kinder resp. insgesamt 624 Familienmitglieder waren (es wurde keine pass. Immun. vorgenommen). 32 Familien besaßen 1 Kind, das bedeutet 21,4% der ganzen untersuchten Familien.

Die Verhältnisse in den einzelnen Familien waren folgende:

Familien		Kinder
52 Familien	mit 2 Kindern	104 Kinder
32 „	„ 3 „	96 „
11 „	„ 4 „	44 „
8 „	„ 5 „	40 „
8 „	„ 6 „	48 „
1 „	„ 7 „	7 „
2 „	„ 8 „	16 „
1 „	„ 11 „	11 „
2 „	„ 12 „	24 „
117 Familien		390 Kinder

Davon waren:

in 10 Familien mit mehr als einer Erkrankung	8,54%
„ 107 „ „ nur einer Erkrankung	91,46%

Von den genannten 10 Familien entstand in 7 Familien eine gleichzeitige Erkrankung 5,98%; davon erkrankten: in 2 Fa-

milien mit 2 Geschwistern beide zugleich, in 1 Familie mit 3 Geschwistern 2 zugleich, 1 blieb gesund, in 1 Familie mit 3 Geschwistern 3 auf einmal, in 2 Familien mit 4 Geschwistern erkrankten 2 zugleich, 2 blieben gesund, in 1 Familie mit 5 Geschwistern erkrankten 2 zugleich, 3 blieben gesund, in 1 Familie mit 11 Geschwistern erkrankten 2 zugleich, 1 nach 8 Tagen, aber noch vor der Rückkehr der Kranken blieben 8 gesund, in 3 Familien sukzessive 1,70%, in 1 Familie mit 3 Geschwistern erkrankte das zweite 7 Tage nach dem ersten, 2 blieben gesund, in 1 Familie mit 3 Geschwistern erkrankte das zweite 10 Tage nach dem ersten, das dritte 20 Tage nach dem zweiten. Dazu müßte man vielleicht noch die letzte Familie der vorherigen Gruppe rechnen, 2,56%.

So erkrankte in 107 Familien mit 356 Geschwistern resp. mit 570 Familienmitgliedern nur ein einziges Kind, eben dasjenige, welches die Infektion einschleppte; trotzdem, daß das kranke Kind mit den Geschwistern in mehr oder weniger innigem Kontakt verblieb, und zwar minimal noch einen Tag vom Beginn der Erkrankung und maximal 9 (resp. mehr) Tage, aber durchschnittlich 3,20 Tage. Weil also eine gleichzeitige Erkrankung noch keine familiäre Infektion bedeutet, sondern daß beide Kinder gleichzeitig durch eine dritte Person infiziert wurden, kann man diese Familien zu jenen mit nur einer Erkrankung rechnen (5,98 + 91,46%). Und so bleiben uns schließlich bloß die oben erwähnten 3 Familien. Das bedeutet, daß im Jahre 1926 in Preßburg nur in 2,56% aller Familien mit mehreren Kindern eine familiäre Infektion entstand. Allerdings war das in einem Jahre, wo die Diphtherieepidemie in der Stadt eine große war. Ein mehrjähriger Durchschnitt wäre noch viel niedriger. Das bedeutet, daß nur in 2,56% in unseren Verhältnissen eine Infektion vom Erkrankten aus entsteht, in 97,44% aber vom nicht kranken Bazillenträger. Die Zahl 2,56% ist für ein epidemisches Jahr sehr niedrig, anderswo wurde bis 17% erreicht (*Gottstein*).

Man kann voraussetzen, daß die Mitglieder einer Familie infolge der gleichen Lebensbedingungen, äußeren Umstände, der gleichen Wohnungs- und hygienischen Verhältnisse, der gleichen Verpflegung und als Folge des intimen Zusammenlebens an den Schleimhäuten des Mundes eine im Grunde gleiche Bakterienflora besitzen. Deshalb betrachtet *J. Moldovan* von diesem Standpunkte die Familie als eine konstitutionelle Einheit, für ein konstitutionell einheitliches infektiöses Terrain.

Auf diesem Boden werden die Diphtheriebazillen weniger virulent, besonders für Personen mit der gleichen Flora, wie es Geschwister haben (siehe *F. Siegert*). Daß *Moldovans* Voraussetzungen einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen dürfen, kann man aus unseren Kenntnissen über die bakterielle Flora der Gedärme schließen. Es ist bekannt, in welch hohem Maße diese beständig ist, und wie schwer man sie verändern kann. Wie sich diese Flora gegen eine Änderung wehrt, gegen Eindringlinge, so ist es ähnlich auch in der Mundhöhle. Aber die Diphtheriebazillen verlieren in dieser Situation nur ihre Pathogenität, nicht aber ihre antigene Fähigkeit; denn die übrigen Mitglieder der Familie erkranken durch ein Mitglied infiziert nicht, auch wenn sie nicht geschützt waren, aber sie werden nach einer gewissen Zeit immun. Sie erkranken auch nach Jahren nicht. So kamen wir zum Wesen des Begriffes unterschwelliger Infektion. Allerdings ist nicht eine jede Familie eine isolierte Einheit. Es greifen in sie verändernde Einflüsse ein. Eben der intime Verkehr der Mitglieder der gemeinsamen „Interessen- und Gesellschaftsgruppen", die, wie ich es schon angeführt habe, wieder aus Familien derselben Lebensbedingungen gebildet werden, greift vielleicht fürs erste als störend ein. In Wirklichkeit entsteht dadurch ein gewisser Ausgleich, eine gewisse Annäherung in der Natur der fraglichen Flora. Die Flora der Mundhöhle der in Betracht kommenden Familien ist infolge der ähnlichen Lebensbedingungen ohnedies eine ähnliche, welche Ähnlichkeit durch den intimen Verkehr der Mitglieder der einzelnen „Interessen- und Gesellschaftsgruppen" noch größer wird. Dies macht eine Erkrankung nach einer Infektion durch ein Mitglied dieser Gruppe noch viel seltener. Allerdings ist ein Stamm des Diphtheriebazillus, welcher für eine Familie, für eine Gruppe mit der gleichen oder ausgeglichenen Flora nicht pathogen ist, für eine andere Gruppe mit abweichender Flora pathogen. Nur durch diese Verallgemeinerung und Vertiefung der konstitutionellen Einheiten *Moldovans* ist der ganze unmerklich aber ständig verlaufende Immunisierungsprozeß gegenüber der Diphtherie möglich und verständlich, und deshalb habe ich mich dazu entschlossen. Mit den oben angeführten Gruppen hat *Moldovan* nicht gerechnet, nur mit größeren Gemeinschaften wie Schulinternate, Kasernen usw., für welche er aber die oben angeführte Regel nicht zuläßt. Übrigens stimmen seine Zahlen aus *Klausenburg* und *Siebenbürgen* fast mit den meinen überein.

Er gibt 92,86% für eine einzige Erkrankung in der Familie an, 5,24% für eine simultane Erkrankung, d. h. nur 1,90% für den familiären Kontakt. Bei uns soll in der ganzen Republik nach der Statistik des Gesundheitsministeriums (*Hachla*) eine Erkrankung durch familiären Kontakt durchschnittlich in 1,69% erfolgen. Daß bei den oben angeführten Verhältnissen einzelne Personen doch erkranken, ist deshalb möglich, weil entweder die Infektion eine sehr massive ist, welche die betreffende Person, obzwar ihr Organismus über einen gewissen Immunitätsgrad disponierte, nicht bewältigen konnte, und es so zum klinischen Durchbruch der Diphtherie kam, oder weil der eben infizierte Organismus und die Flora seiner Mundhöhle nicht fähig war eine nötige Veränderung und Anpassung des Diphtheriebazillus zu bewirken, oder er überhaupt nicht zum Bilden von Antikörpern imstande, oder endlich unfähig ist, dieselben unter dem Einflusse einer unterschwelligen Infektion zu erzeugen.

Mit den oben angeführten Auseinandersetzungen will ich aber nicht andere Einflüsse auf die Entwicklung und den Verlauf der Jahresepidemie der Diphtherie ausschließen. Wenn auch das Schulalter und besonders der erste Jahrgang die Richtung der Epidemie angibt, ist doch sicher, daß auch das Vorschulalter einen großen Einfluß auf den Verlauf der Epidemie besitzt, wahrscheinlich größtenteils auf die Entwicklung und nur weniger auf die Verbreitung der Infektion. Man muß des weiteren auch mit dem Schwanken und dem oft merklichen Sinken der Immunität aus unbekannten Gründen (siehe *F. Hamburger* u. a.) rechnen, mit der Erhöhung der Disposition unter dem Einfluß anderer Infektionskrankheiten. Dieser Eindruck und diese Ansicht werden sicher bestärkt durch den Vergleich der Pläne der Stadt und besonders der Jahres- (Monats-) Kurven von Scharlach, Masern und Diphtherie. (Siehe Bratisl. lek. listy. 1929. IX. H. 5.)

Eine jede Lockerung in den festgesetzten und sich nicht ändernden „Interessen- und Gesellschaftskreisen" der Kinder hat zur Folge ein größeres oder kleineres Aufflammen der Jahresepidemie, und es scheint, daß als empfindliches Reagens eben die Kinder im Vorschulalter dienen, weil in den Bereich der Interessengruppen neue junge Kinder, noch nicht verseuchte Familien, geraten. Außer dem Einflusse der veränderten Disposition müssen wir auch dieser Lockerung das hier und da vorkommende Aufflackern im Verlaufe der Jahresepidemie zu-

schreiben (siehe Tafel Nr. 2). Der Immunisierungsprozeß würde bei uns auch nach Juni weiterschreiten, wenn unter dem Einflusse des schönen Frühjahrswetters und vielleicht durch andere Einflüsse nicht eine Lockerung in den verseuchten, aber auch immunisierten Gruppen entstünde. Damit die abklingende Epidemie wieder aufflackern könne, ist neues Material notwendig, als ob zu der Erhöhung der vielleicht erlahmten Virulenz der ständig auf denselben Boden verimpften Diphtheriebazillen eine Passage durch den jungen, gesunden Kinderorganismus notwendig wäre.

Ein neues Material ergibt sich bei der fast vollständigen Lösung der „Interessengruppen" nach dem Schulschlusse. Bei der Möglichkeit, sich draußen aufzuhalten, entstehen neue Gruppen, Spielgruppen, und wehe dem nicht immunen Kinde, welches in die Sphäre irgendeiner stark verseuchten, aber jetzt eben zerfallenden Gruppe gerät. Es kommt zum Neuaufflammen der Diphtherieerkrankungen, besonders bei den Kindern im Vorschulalter (siehe Kurve Nr. 3). Der Prozeß schreitet fort, zuerst durch den Einfluß der Schulkinder auf die Kinder im Vorschulalter, und es scheint jetzt teilweise unter umgekehrten Einflüssen außer anderen Umständen. So z. B. kann man eine Zunahme der Morbidität an Scharlach bezeichnen. So kommt es zu einem neuen Schuljahr und zu einer erneuten Verbreitung der Diphtheriebazillen, weil die jüngeren Geschwister die älteren Geschwistern infizieren, und sie eventuell zu Bazillenträgern machen. Diese schleppen die Infektion in die Schule und in andere Familien ein und infizieren Jung und Alt. Wenn das Niveau der epidemischen Flut schon merklich hoch ist, naht die kühle, regnerische Jahreszeit, wo der innigere Verkehr der einzelnen ein häufigerer wird, dabei wird der Boden in großem Maßstabe durch die für diese Jahreszeit typisch häufige Angina, Rhinitis usw. vorbereitet. Die Resistenz der Schleimhäute und des ganzen Organismus wird erniedrigt, lauter günstige Bedingungen, fast auslösende Momente zur Verbreitung einer Infektion. Die spezifischen Erkrankungen werden häufiger, die Diphtherieepidemie erreicht sogar ihren Gipfelpunkt, um nach der Verseuchung der erreichbaren Sphären wieder zu verschwinden. Sie würde sogar bestimmt ganz erlöschen, wenn sich die Bedingungen und Umstände nicht jährlich und periodisch ändern würden.

Diese Auseinandersetzung zeigt noch einen Zusammenhang zwischen den sogenannten klimatischen, meteorologischen und atmosphärischen Einflüssen, des weiteren zwischen den Jahres-

zeiten (*Jochmann*, *E. Seligmann* u. a.) und dem zeitweiligen Aufflackern von kleinen Diphtherieepidemien, oder aber der auffallenden Zunahme der Diphtherieerkrankungen. Allerdings treten bei einer echten Epidemie noch andere Hilfsfaktoren hinzu. Ähnlich wird auch der Einfluß der sozialen Verhältnisse auf die Verbreitung der Diphtherie erklärt, auch wenn *Seligmann* und sein Schüler *Pieper* an der Berliner Statistik zeigen, daß dieselben keinen Einfluß haben. Das ist bis zu einem gewissen Grade richtig. Auch aus meinen Auseinandersetzungen wird ersichtlich, daß entscheidender sind die Verhältnisse des Milieus, also die Wohnungsverhältnisse. Auch die Statistik der Schick-Reaktion zeigt, daß es in dichterem Milieu, in einem bestimmten Alter mehr Schick-Negative gibt, als in einem weniger dichten oder schütteren, trotzdem die sozialen Verhältnisse der beiden Gruppen ganz gleich sein können. Ähnlich hat es *de Rudder* an der Morbidität der Diphtherie in Würzburg gezeigt. Weil diese Lebensbedingungen in unserer Stadt eigentlich parallel gehen, besser gesagt, eine bedingt die andere, habe ich überall die Benennung sozial höherer oder niedrigerer Schichten benutzt. Auch da zeigt sich uns das lehrreiche Spiel der Natur. Die Natur ersetzt einerseits den sozial niedrigeren Schichten das, was sie ihnen andererseits versagt. Die Kinder des Großstadtelends leiden Not, oder im besten Falle leben sie nicht im Überfluß; aber dafür sind sie abgehärtet, widerstandsfähig auch gegenüber den Infektionskrankheiten. Unauffällig, ohne Schwierigkeiten werden sie aktiv immun schon in der Jugend, damit sie im weiteren Lebenskampfe nicht gehindert werden, „der arme Mensch hat keine Zeit zum Kranksein", meint unser Volksmund. Bei den reicheren Schichten, die im Überflusse schwelgen, ist das umgekehrt.

Ich glaube, das ist der Kern, ohne den sich keine Jahresepidemie entwickeln kann, nicht in unserer Stadt und nicht anderswo. In manchem Jahre (siehe Tafel Nr. 2) kann ein Aufflammen oder Abflauen früher, in einem anderen Jahre wieder später auftreten, je nach der Beschaffenheit der Jahreszeit, nach der Witterung, nach den Schulverhältnissen, eigentlich ihrer Wirkung auf die Häufigkeit des Verkehrs, also auf die oben angeführten Kindergruppen. In bestimmten Jahren kann dieser Ausschlag ein kleiner sein, in anderen wieder groß, aber der Gesamtcharakter bleibt ständig gleich. Es gibt hier viele verändernde Umstände. Abgesehen von der Anzahl der Kinder in den einzelnen Altersschichten und der Anzahl der in vergangenen Jahren durch unterschwellige Infektion immunisierten

Kinder, abgesehen von der durch andere Infektionskrankheiten veränderten Verhältnisse wird man — wie ich schon erwähnt habe — eine merkliche Wichtigkeit den meteorologischen Verhältnissen, atmosphärischen Veränderungen, dem Luftdruck, den Winden zuschreiben müssen (*B. de Rudder, Th. Benda* u. a.). (Die Kurven Nr. 4—11 konnten aus technischen Gründen nicht veröffentlicht werden.)

Literaturverzeichnis.

Ausführliche Literatur siehe: *A. J. Chura,* Bratislavské lek. listy. 1929. IX. H. 5. 6. 7. 8 und Monthly Epidemiological Report of the Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 1929. 8th Jear. No. 6. — *P. von Ballus,* Beschreibung der königl. Freistadt Preßburg und ihrer Umgebungen. Preßburg 1822. D. e. 1823. Ed. A. Schweiger, J. Landes. — *E. Bay-Schmidt,* Ugeskr. Laeg. 1929. I. 430. Ztrlbl. 23. — *L. Bernard* u. *R. Debré,* Cours d'Hygiene. Paris 1927. — *J. Bókay,* Orv. Hetl. 1928. 72. 347. — *J. Brdlík,* Casop. lék. čes. 1914. H. 7; Lékařske Rozhledy 1916. — *J. Brdlík* u. *Zd. Havlasa,* Casop. lék. čes. 1914. H. 49. — *S. D. Collins,* Publ. health rep. 1924. 39. 1553. — *R. Degkwitz,* Münch. med. Wschr. 1924. 71. 705; Klin. Wschr. 1925. 4. 124 und 1197; 1926. 5. 2 und 289; Dt. med. Wschr. 1928. 54. 443. — *M. Dobrovits,* A fertözö betegségek ismertetése. Preßburg 1903. — *P. Durand* u. *J. Guerin,* C. R. S. Biol. 1921. 84. 980. — *B. Feierabend,* Prakt. lék. 1927. 7. 685. — *U. Friedemann,* Klin. Wschr. 1928. 7. 433 u. 481; Ztrlbl. f. Bakter. I. Orig. 1929. 110. 2 u. 28. — *J. Gaté* u. *G. Papacostas,* Journ. de Physiol. 1925. 23. — *J. Gaté, G. Papacostas* u. *M. Billa,* C. R. S. Biol. 1924. 90. 500. — *E. Geiger* u. *G. Simon,* Orv. Hetil. 1926. H. 29. — *M. Haidvogel* u. *F. Wildschke,* Mtsschr. f. Kinderh. 1925. 29. 531. — *F. Hamburger,* Verh. 36. Vers. Deutsch. Ges. Kinderh. 1925; Münch. med. Wschr. 1925. 72. 215; Mtsschr. f. Kinderh. 1926. 33. 244; Wien. Ges. f. Kinderh. 14. Dez. 1927. Arch. f. Kinderh. — *G. Jürgens,* Infektionskrankh. Berlin 1920. — *K. Kanka,* Adatok Pozsony varosanak orvosi helyrajzához in G. A. Kornhuber: Pozsony és környéke. 1865. — *K. Kisskalt,* Dt. med. Wschr. 1923. 49. 569; Ztschr. für Hyg. 1924. 103. 483; Arch. f. Hyg. 1928. 99. 130. — *A. Kollmann,* Arch. für Kinderh. 1929. 86. 185. — *B. Lendvay,* Egészség. 1899. 13. 1. und 41. — *P. Lereboullet* u. *M. David,* Parisméd. 1927. 17. 543. — *P. Lereboullet, G. Boulanger* u. *Pilet,* Man. de la Diphtérie. 1928. — *D. M. Lewis,* Ztrlbl. f. Kinderh. 17. — *Th. Madsen,* Revue d'Hyg. 1929. 51. 793. — *Ö. Mergl,* in J. Fischer, T. Ortvay u. K. Polikeit: Emlékmü 1856—1906; Verh. des Vereines f. Heil- u. Naturkunde zu Preßburg. Jg. 1894—1896. N. F. IX. 118. — *J. Moldovan,* Clujul med. Ztrlbl. f. Kinderh. 18; Ztrlbl. Hyg. 82; Seuchenbekämpfung. 1926. 3. 188. — *G. Papacostas* u. *J. Gaté,* C. R. S. Biol. 1921. 85. 1038; 1924. 90. 1257. — *H. Pelc,* Zdravotní stav Čsl. republiky. Praha 1929. — *M. Pešina,* Čas. lék. čas. 1901. 40. 1113. 1135 u. 1158. — *E. Pieper,* Dt. med. Wschr. 1928. I. 192. — *M. Pfaundler,* Münch. med. Wschr. 1916. 63. 1145; 1928. 75. 45. — *M. Pfaundler* u. *Ph. Zoelch,* Klin. Wschr. 1928. 7. 577. — *A. E. Porter,* Brit. Med. Journ. 1922. II. 908. — *B. de Rudder,* Klin. Wschr. 1927. 6. 1668; Erg. inn. Med. u. Kinderh. 1927. 32. 313; Münch. med. Wschr. 1927. 74. 1357. — *E. Seligmann,* Dt. med. Wschr. 1928. 54. 484; 1928. 54. 787. — *J. Siegels,* Arch. f. Hyg. 1928. 99. 71. — *F. Siegert,* Erg. inn. Med. u. Kinderh. 1923. 24. 160. — *G. Párai Vajna,* A diftériáról etc. Bratislava, 1895. — *G. Wolff,* Klin. Wschr. 1928. 7. 1477.

VIII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Stephanie-Kinderspital] in Budapest [Direktor: Prof. Dr. *Johann v. Bókay*].)

Die bazilläre Diagnose des Typhus abdominalis mittels Bakteriophagen.

Von

Dr. ZOLTÁN TEVELI.

Seitdem *d'Hérelle* das *Bakteriophagum intestinale* erkannt hat, sind zahlreiche Mitteilungen erschienen, die sich zum größten Teile mit der Erscheinung der Bakteriophagie und nur zum geringsten Teile mit ihrer praktischen Anwendung befassen. Einzelne Verfasser äußern sich über die Bakteriophagtherapie günstig, andere dagegen ungünstig; in Ungarn berichtet *Surányi* [1]) über gute therapeutische Resultate. *Sonnenschein* [2]) lenkte 1925 zuerst die Aufmerksamkeit darauf, daß neben den für gewisse Stämme spezifischen Phagen, den sogenannten Autophagen, auch für einzelne Arten spezifische Phagen vorhanden sind; dies sind die sogenannten Homoiophagen, die sich angeblich zur raschen Differenzierung der Darmparasiten eignen. Über die Bedeutung des *Sonnenschein*schen diagnostischen Paratyphus B-Bakteriophagen und über unsere diesbezüglichen Erfahrungen referierte ich kurz *auf dem V. Kongreß der Gesellschaft Ungarischer Kinderärzte* [3]); dieser Bakteriophag diente uns unter anderem zur Differenzierung des Bacillus paratyphi B vom Bacillus Breslaviensis. Die Untersuchungen von *Standfuß* und *Lehr* [4]), ferner die 1928 an einem großen Material angestellten Untersuchungen von *Pesch* [5]), sowie die 1929 mitgeteilten Resultate von *Hoder* und *Heller* [6]) sprechen gleichfalls für den spezifischen Charakter des letztgenannten Phagen.

Bekanntlich werden junge, auf künstlichen Nährböden kurze Zeit lang gezüchtete Typhusstämme zuweilen schwer agglutiniert; dagegen vermag das Typhusserum auch Stämme anderer Spezies zu agglutinieren. Auf Grund der an einem

großen Material angestellten Untersuchungen von *Reiner Müller* [7]) scheint unter den bisher beobachteten Eigenschaften des Typhusbazillus seine Mutation am Rhamnoseagar am charakteristischsten zu sein. Nach *Reiner Müller* bildet der Typhusbazillus am 1%igen Rhamnoseagar Töchterkolonien, geradeso wie das Bacterium coli am Laktoseagar und der *Schottmüller*sche Paratyphusbazillus am Raffinoseagar. Es ist sicher, daß die rasche bazilläre Diagnose des Typhus nur selten Schwierigkeiten verursacht, doch gibt es zweifelhafte Fälle; eine neue diagnostische Methode kann — selbst wenn sie nicht in 100% positive Resultate ergibt — zur Bereicherung der bakteriologischen Diagnostik beitragen.

Der diagnostische Typhusbakteriophag wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. *Sonnenschein* in Kapillaren zur Verfügung gestellt. *Der Bakteriophag wird folgendermaßen angewandt:* Die betreffende Kolonie wird auf der Agarplatte mit einer Platinöse physiologischer Kochsalzlösung verrieben, sodann mit einem dreieckigen Glasstab gleichmäßig verteilt. Man läßt die Agarplatte ½ Stunde lang im Thermostat stehen; sodann tropft man aus der bakteriophaghaltigen Bouillon, die sich in der an beiden Enden geöffneten Kapillare befindet, auf die Agarplatte einen Tropfen und läßt diesen durch Schiefstellung der Platte zerfließen. Die Bakteriophagie ist nach 4—6 Stunden, ausgesprochener nach 12 Stunden, sichtbar. Als positiv betrachteten wir das Resultat, wenn der Nährboden an der Stelle des Bakteriophagen mit dem unbewaffneten Auge bakterienfrei war, falls auf einem bakterienfreien Gebiet atypische Kolonien wuchsen, oder wenn im Bakterienbelag kahle Stellen zu beobachten waren [8]).

Da 3 Typhusstämme dem in der Kapillare befindlichen Bakteriophagen gegenüber resistent blieben, versuchten wir die Virulenz des Bakteriophagen zu steigern, indem wir diesen samt dem gegen den Bakteriophagen empfindlichen Typhusstamm 24 Stunden lang in Fleischbouillon züchteten, sodann das bakterien- und phaghaltige Bouillonrohr nach 24stündiger Züchtung zwecks Abtötung der Bakterien ½ Stunde lang bei einer Temperatur von 60° stehen ließen. Die solcherart gewonnene, keine lebenden Bakterien enthaltende, phaghaltige Bouillon erwies sich meistens als wirkungsvoller, doch war dieser Unterschied nur quantitativ, da der Phag auf die erwähnten 3 Typhusstämme auch in dieser Weise keine Wirkung ausübte.

Die Untersuchungen wurden an 107 größtenteils selbstgezüchteten und identifizierten, zum geringen Teil uns von verschiedenen Instituten freundlicherweise zur Verfügung gestellten Bakterienstämmen angestellt. Von den untersuchten 35 Typhusstämmen waren 11 alte Laboratoriumsstämme und 24 wurden kurze Zeit nach der Züchtung verarbeitet. Sämtliche 35 Typhusstämme haben sich auf Grund der Zuckervergärung, der Agglutination sowie am Rhamnoseagar als Bacillus typhi (*Eberth-Gaffky*) erwiesen.

Unsere Resultate lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

	Makroskopisch erkennbare Bakteriophagie	Makroskopisch nicht erkennbare Bakteriophagie	Mutation am Rhamnoseagar	Insgesamt
B. typhi	32	3	35	35
B. paratyphi B	0	4	—	4
B. Breslaviensis	0	8	—	8
B. Voldagsen	0	1	—	1
B. suipestifer	0	1	—	1
B. paratyphi B	0	3	—	3
B. dysenteriae	0	13	—	13
B. coli	0	27	—	27
B. paracoli	0	2	—	2
B. lactis aerogenes	0	5	—	5
B. pyocyaneus	0	5	—	5
B. faecalis alkaligenes	0	2	—	2
B. fluorescens	0	1	—	1
			—	

Der Bakteriophag war somit bloß 32 Typhusstämmen gegenüber wirkungsvoll, wogegen er 3 Typhusstämmen und den übrigen 72 mit dem Typhus verwandten Bakterienstämmen gegenüber wirkungslos blieb. Während am Rhamnoseagar die Kolonien sämtlicher Typhusstämme Töchterkoloniebildungen zeigten, blieben 3 Typhusstämme dem Bakteriophagen gegenüber selbst dann resistent, nachdem wir die Virulenz des Bakteriophagen durch Weiterzüchtung gesteigert hatten; positive Resultate ergaben sich somit in 91,43%. Die gegenüber dem Bakteriophagen resistenten 3 Stämme haben mehrjährige Laboratoriumspassagen durchgemacht; demgegenüber wurden die 24 verhältnismäßig kurz nach der Züchtung verarbeiteten Typhusstämme durch den Bakteriophagen ausnahmslos beeinflußt.

Der Sonnenscheinsche diagnostische Typhusbakteriophag ist nach unseren Untersuchungen spezifisch; der Typhusbazillus läßt sich mit seiner Hilfe am ehesten identifizieren, doch blieb er gegenüber 8,57% unserer Typhusstämme wirkungslos. Bei negativem Resultat soll der betreffende Stamm weiter untersucht werden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Surányi,* Orvosi Hetilap. 1924. — [2]) *Sonnenschein,* Münch. med. Wschr. 1925; Ztrbl. f. Bakt. I. Orig. 97. — [3]) *Teveli,* Orvosi Hetilap. 1929. — [4]) *Standfuß* und *Lehr,* Berl. tierärztl. Wschr. 1928. — [5]) *Pesch,* Münch. med. Wschr. 1925. — [6]) *Hoder* und *Heller,* Münch. med. Wschr. 1929. — [7]) *Reiner Müller,* Ztrlbl. f. Bakt. I. Orig. 58. — [8]) *Sonnenschein,* D. med. Wschr. 1928.

Berichtigung zu Bd. 129.

In der Arbeit von *Fedders* auf S. 276 Zeile 4 von unten heißt es richtig (anstatt Dickprobe mit erhitztem Behringtoxin) Dickprobe mit *nicht erhitztem* Behringtoxin und erhitztem Behringtoxin.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

Die theoretischen Grundlagen und „Erfolge" der Diphtherieschutzimpfung. Von *E. Friedberger*. D. med. Wschr. 1930. Nr. 9.

In einem Vortrag vor der Berliner Pädiatrischen Gesellschaft setzt sich *Friedberger* mit den Anhängern der Diphtherieschutzimpfung auseinander und lehnt eine Berechtigung zur Ausführung einer Schutzimpfung ab.

Zur Beurteilung des Erfolges einer Di.-Schutzimpfung lassen sich 3 Kriterien heranziehen: 1. die theoretischen Grundlagen, 2. das Auftreten der „Antikörper" und 3. die Statistik. Einerseits ist es nicht richtig, daß Individuen mit ausreichend Antitoxinen im Blute bzw. Schick-Negativität wirklich gegen Diphtherie geschützt sind. Andererseits bedeutet völliges Fehlen von Antikörpern erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Diphtherie. Es ist noch nicht bekannt, worauf die natürliche Heilung bei Diphtherie beruht; „sicher spielen dabei in bei weitem der Mehrzahl der Fälle Antitoxine keine Rolle". Die Schick-Reaktion verliert ihre Bedeutung durch die Erkenntnis, daß bereits Antitoxinmengen von 0,005 A. E. sie negativ werden lasse; ja in einzelnen Fällen konnte bei Schick-Negativen überhaupt kein Antitoxin nachgewiesen werden oder nur in Spuren. — Was das Auftreten der Antitoxine anbelangt, so muß man diesen Vorgang als einen serologischen Reifungsvorgang ansehen; es handelt sich hier um ein allgemeines biologisches Geschehen und nicht um die Folge einer bazillären Durchseuchung.

Die theoretischen Grundlagen der Diphtherie-Schutzimpfung sind als „durchaus zweifelhaft, ja vielleicht irrig" aufzufassen.

Die aufgestellten Statistiken, besonders das große Zahlenmaterial Nordamerikas, widersprechen in ihrer Bearbeitung den Grundsätzen der Statistik. Tatsächlich ist ja auch in Amerika in den letzten Jahren wieder ein enormes Ansteigen von Morbidität und Letalität gemeldet worden. Aus der Statistik über die Verhältnisse in Berlin geht hervor, daß wohl die Morbidität bei den zweimal Gespritzten abgesunken ist, daß sie aber bei den einmal Gespritzten sogar gestiegen ist und daß, was das Entscheidende ist, die Letalität aber gleichgeblieben ist. Auch die Schwere der Erkrankung der Geimpften scheint nicht gemildert zu sein.

Zu bedenken ist noch, ob die Di.-Impfungen für den gesunden Organismus ganz harmlos sind, ob nicht Spätschädigungen innerer Organe bei genauerer Beobachtung sich einstellen. — Es kann also keine Rede davon sein, daß es Pflicht jedes Arztes wäre, die Kinder impfen zu lassen und Verf. bedauert, daß die Impfungen mit einer derartigen optimistischen Propaganda von einzelnen Stellen ins Volk getragen wurden, und daß der Großberliner Ärztebund sich zu voreilig diesen Bemühungen angeschlossen hat. *W. Bayer.*

Ergebnisse der Diphtherieschutzimpfung an 4000 Kindern im Bezirk Berlin-Schöneberg. Von *Hella Grosskopf*. D. med. Wschr. 1930. Nr. 21.

Reichlich optimistische Auffassung über die Wirkung der 2maligen TAF.-Injektionen. „Hoffentlich ist der Zeitpunkt nicht mehr fern, zu dem der größte Teil aller Kinder schutzgeimpft ist." Keinerlei Literaturangabe. Daher auch

keine Erwähnung oder Auseinandersetzung mit den Untersuchungen anderer Autoren, die die geringe antitoxinbildende Fähigkeit des TAF. dargelegt haben. Erstaunlich ist, daß Verf. trotz ihrer 4000mal 2 Injektionen noch von dem TAF.-„Serum“ spricht. Es ist dringend zu fordern, daß solcher Mißbrauch mit dem Worte Serum vermieden wird, da derartige Verquickungen für die in ihrer Wirkung sichergestellte Serumtherapie nicht von Nutzen sind. Verf. schließt, daß ernsthafte Schädigungen durch die Impfung nie gesehen wurden, daß der Prozentsatz der trotz Impfung erkrankten Kinder niedrig ist, daß diese Erkrankungen nicht besonders schwer verlaufen, und daß anaphylaktische Komplikationen nicht zu erwarten sind. *W. Bayer.*

Über perkutane Immunisierung gegen Diphtherie nach Löwenstein. Von *H. Baar* und *A. Grabenhofer.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Durch mehrmalige Applikation der Löwensteinschen Salbe gelingt es, Meerschweinchen weitgehendst zu immunisieren. Von perkutan immunisierten Kindern wurden bis 60 % innerhalb von 6 Wochen, 70—75 % innerhalb von 4 Monaten Schick-negativ. Von 20 immunisierten Kindern, die an Di. erkrankten, waren 20 % 3mal, 5 % 4mal vorbehandelt. Der Immunisierungserfolgt steigt mit der Zahl der Einreibungen. *Unshelm.*

Die Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum. Von *Th. Brugsch* und *W. Grunke.* Med. Klin. 1930. Nr. 14.

Kurze Mitteilung über 180 Fälle der letzten 2 Jahre. Gesamtmortalität 23,9 %. Entscheidend ist nicht die Höhe des Antitoxintiters des Serums, sondern der Termin, an welchem das Serum gegeben wird. Je später die Injektion nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen einsetzt, desto höher die Mortalität. „Die Unterlassung der Einspritzung am ersten Tage bedeutet einen Kunstfehler.“ *W. Bayer.*

Neue Serumbefunde an Diphtherierekonvaleszenten. Von *H. Hentschel* und *L. Szegö.* Klin. Wschr. 1929. S. 1395.

Bei einem großen Teil der Diphtherierekonvaleszenten wurde vom 3. Tage nach der Seruminjektion an die Mikro-Meinicke-Reaktion im Blut positiv gefunden, während sie bei ungespritzten Fällen und in den ersten beiden Tagen nach der Seruminjektion immer negativ war. Vom 3.—5. Tag wurden 11 %, vom 6.—10. Tag weitere 44 % und vom 11.—15. Tag noch 26 % aller Fälle positiv. In der nächsten Woche wurden die meisten wieder negativ, doch blieb ein Kind noch 209 Tage positiv. Keins der untersuchten Kinder hatte irgendwelche Zeichen von Syphilis. Auch gesunde Kinder und Scharlachpatienten bekamen nach Diphtherie- bzw. Scharlachseruminjektion positive Mikro-Meinicke-Reaktionen. Das Serumexanthem hatte keinen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion. Bei einem kleineren Teil der Fälle waren auch zahlreiche andere Seroreaktionen, wie die Wassermannsche, positiv. *Kochmann.*

Diphtherie und Luesreaktion. Von *V. Niederwieser.* Klin. Wschr. 1930. S. 450.

Von 80 Diphtheriefällen reagierten nur 17 mit unspezifischen positiven Luesreaktionen. Die Schwere der Erkrankung spielte für den Ausfall der Reaktion keine Rolle. Sehr stark positive Reaktionen kamen nicht vor. Auch einige nicht mit Serum behandelte Diphtheriefälle hatten positive Reaktionen. Übrigens heilte die Diphtherie bei 27 Kindern ohne Serum komplikationslos. Der Höhepunkt der positiven Reaktion lag zwischen dem 10. und 15. Tage, nach dem 57. Tage wurde keine positive Reaktion mehr beobachtet. *Kochmann.*

Skarlatiniforme Exantheme und Serumbehandlung im Verlauf der Diphtherie. Von *P. Brusa.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Im Verlauf der Diphtherie wird manchmal ein scharlachähnlicher Ausschlag beobachtet. Diesen Ausschlag muß man nicht als Folge der Seruminjektion, sondern als echte Skarlatina ansehen, obgleich das Exanthem häufig nicht typisch ist. Die Gründe, weshalb das Exanthem so häufig untypisch ist, sind nicht gefunden, doch ist es möglich, daß das untypische Exanthem mit der vorangehenden Seruminjektion in Zusammenhang steht. Aus dem Material der Kinderklinik Bologna ergibt sich, daß solche scharlachähnlichen Exantheme bei 2,08 % der mit Serum behandelten Diphtheriekranken auftraten, und daß ihr Auftreten völlig unabhängig von der Menge des injizierten Serums war.

Der scharlachförmige Ausschlag tritt meist zwischen dem 4. und 7. Tag nach der Seruminjektion auf, und erweist sich schon damit als nicht zum Serumexanthem gehörig.

Ein Vergleich zwischen der Scharlachhäufigkeit in Bologna und dem jeweiligen Auftreten des skarlatiniformen Exanthems zeigt einen parallelen Verlauf der Häufigkeit beider Krankheiten. Auch konnte eine Reihe von Fällen beobachtet werden, bei denen dem scharlachartigen Exanthem ein typisches Serumexanthem folgte. Schließlich führte rigorose Isolierung der Fälle mit skarlatiniformen Exanthem zu einer Verminderung der Häufigkeit dieser Krankheit unter dem Material der Klinik.

Aus den vorerwähnten Gründen glaubt der Verf. auf die Scharlachspezifität des skarlatiniformen Ausschlags bei Diphtherie schließen zu müssen.

K. Mosse.

Erfahrungen mit dem Dicktest. Von *Toyoda, Moriwaki* und *Futagi.* Lancet. 11. Jan. 1930. S. 73.

Eröffnung neuer Forschungswege durch Trennung des Dicktoxins in eine hitzelabile und eine hitzestabile Komponente. Wenn an Stelle des gewöhnlichen Toxins mit dem hitzelabilen Anteil gearbeitet wird, so lösen sich manche bisher unverständlichen Widersprüche bei der Anwendung dieser wertvollen Probe. *Erna Lewy.*

Über den Anteil toxischer und septischer Vorgänge beim Scharlach als Grundlage einer Beurteilung der therapeutischen Wirkungsmöglichkeiten eines antitoxischen Serums. Von *F. v. Bormann.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bericht über die Erfahrung an 1263 Fällen, die während einer schweren Scharlachepidemie in Tallin-Reval beobachtet wurden. Es werden folgende Schlußfolgerungen gezogen. Eine Einteilung in ein erstes und zweites Kranksein bzw. eine Periodenlehre ist beim Scharlach abzulehnen. Die Krankheit besteht vielmehr aus zwei verschiedenen Zuständen: 1. dem toxischen Beginn (Fieber, Erbrechen, Exanthem), 2. den septischen Komplikationen. Die in den Tonsillen nistenden hämolytischen Streptokokken bahnen sich durch Ausschwemmung von Toxinen, indem sie den Organismus schwächen, ihren Weg. Je stärker die toxischen Erscheinungen in den ersten Krankheitstagen sind, um so schwerer verlaufen die Komplikationen. Niemals fehlt die septische Komponente beim Scharlach und wenn sie nur in einer geringen Lymphadenitis beim Krankheitsbeginn besteht. Diese Lymphadenitis ist der Ausgangspunkt für die weitere septische Invasion. Der Zeitpunkt des Auftretens der Komplikationen ist ganz verschieden. Es gibt schwere, frühseptische Fälle; manchmal

treten die Komplikationen erst nach längerem, fieberfreien Krankheitsverlauf auf. Die Scharlachpatienten mußten 4 Wochen im Bett liegen und bekamen eine salzarme und fleischlose Diät. Patienten, die erst spät und unbehandelt ins Krankenhaus eingeliefert wurden, erkrankten nämlich bei weitem häufiger als entsprechend früher eingelieferte Fälle an Nephritis. Im Gegensatz zu *Pospischill* und *Weiß* machte Verf. auch sehr gute Erfahrungen mit der Anthrotomie bei Mastoiditis. Vielleicht sind diese Differenzen auf die Verschiedenartigkeit des Charakters der betreffenden Epidemien zurückzuführen. 113 Scharlachpatienten erkrankten an Varizellen, die Inkubationszeit lag zwischen 11 und 15 Tagen. *Unshelm.*

Der Scharlach als Toxikose und invasive Streptokokkenerkrankung. Kritische Betrachtungen zu den Beobachtungen über die Wirkung des Scharlachserums und zu den modernen Anschauungen über die Stellung des Scharlachs im Rahmen der antitoxischen und bakteriziden Immunität. Von *A. Wolff-Eisner.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Die Bormannsche Lehre vom Scharlach steht mit den Tatsachen nirgends in direktem Widerspruch. Trotzdem sind in ihr einige Punkte vorhanden, die zum mindesten der Aufklärung bedürfen. Zum Beispiel, warum die septische Komponente der Scharlachinfektion durch das antitoxische Scharlachserum nicht behoben wird; ferner, warum sich zwischen dem ersten Kranksein und den Komplikationen oft ein längerer Zwischenraum befindet, der frei von Krankheitserscheinungen ist. *Unshelm.*

Die Verwendung von Scharlachantitoxin. Von *T. Welford.* Amer. journ. dis. child. 37. 1929. 552.

Beobachtungen an 492 Fällen. Nur in den schweren toxischen Fällen ist ein günstiger Einfluß zu beobachten. Auch sind Komplikationen bei diesen, wenn Serum angewandt wurde, seltener als bei den nicht gespritzten Fällen. Von den nicht mit Serum behandelten schweren Fällen starben mehr als doppelt so viel als von den gespritzten. Leichte und mittelschwere Fälle sollen nicht mit Serum behandelt werden. Hier ist weder auf das akute Stadium der Erkrankung, noch auf die Komplikationen ein günstiger Einfluß zu beobachten. *Schiff.*

Intravenöse Applikation von Antitoxin bei Scharlach. Von *H. Stanley Banks* und *John C. H. Mackenzie.* The Lancet. 23. Febr. 1929. S. 381.

In der Erwartung, mit der intravenösen Anwendung von Scharlachserum die Wirkung zu steigern, wurde in akuten Fällen bis zum 5. Krankheitstage die intravenöse Injektion vorgenommen. Kinder unter 2 Jahren und solche mit Asthma oder Proteinüberempfindlichkeit wurden ausgenommen. Die Krankheitsdauer wurde erheblich abgekürzt, Komplikationen traten so gut wie gar nicht auf. Angewandt wurde konzentriertes Serum (*Parke, Davis & Co.*), 5—7 ccm bei leichteren Fällen, 10 ccm in schwereren Fällen bei Kindern. Bei Erwachsenen die Dosis von 13—20 ccm. Bei einem 4 jährigen Kinde wurde bei intravenöser Injektion von 10 ccm Schock mit tödlichem Ausgang erlebt. Trotzdem halten Verf. die intravenöse Serumanwendung für gerechtfertigt, indem sie die äußerst geringe Mortalitätsziffer und die Abkürzung der Krankheit in fast sämtlichen Fällen hervorheben. In verdächtigen Fällen wird empfohlen, mittels intrakutaner Prüfung die Serumüberempfindlichkeit festzustellen und damit ungeeignete Fälle von der Behandlung auszuschließen. *Robert Cahn.*



Über Scharlachsepsis. Von *Alice Chassel.* Klin. Wschr. 1929. S. 694.

Unter 694 Scharlachfällen des Jahres 1928 wurden am Krankenhaus Hamburg-Barmbeck 18 Fälle von Sepsis beobachtet. 11mal war das Mittelohr der Ausgangspunkt der Sepsis. Drei Fälle waren puerperal. Von den übrigen 15 heilten 10, eine auffallend günstige Zahl. Leider ist nichts über die Serumbehandlung der Fälle gesagt. *Kochmann.*

Über die Komplementbindungsreaktion bei Scharlach. Von *Naumann.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 28. 1929. S. 157.

Als Antigene wurden benutzt Extrakte von 70 verschiedenen, bei einwandfreien Scharlachfällen gefundenen Streptokokken, von denen sich vor allem die alkoholischen als brauchbar erwiesen. Als Kontrollextrakte dienten verschiedene Streptokokkenextrakte von Nichtscharlachfällen. Untersucht wurden 64 Scharlachkinder, von denen 56 eine einwandfrei positive Komplementbindungsreaktion zeigten. 10 davon gaben eine positive Reaktion mit der Wa.R. Die Komplementbindungsreaktion tritt schon nach der ersten Woche auf und erreicht bereits in der zweiten Krankheitswoche einen diagnostisch auswertbaren Grad. Sie ist vorübergehend und schwindet gelegentlich von der vierten Woche an. Die Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden. Verf. mißt der Komplementbindungsreaktion mit spezifischen Scharlachstreptokokkenantigenen eine große praktisch-diagnostische Bedeutung bei. *Unshelm.*

Zur Immunbiologie des Scharlachs. 2. Mitteilung über das Kalziumauslöschphänomen. Von *H. Bahr, H. Büff* und *L. Szekely.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bestätigung der Beobachtung *Böttners,* daß Kalzium-Sandoz Scharlachexantheme auslöscht. Die auslöschende Wirkung ist an das Kalziumion gebunden. Zum Unterschied vom Serum setzt Zusatz von 10%igem Traubenzucker beim Kalkauslöschphänomen die Zahl der positiven Reaktionen herab. Die Auslöschfähigkeit eines Serums ist nicht auf seinen Kalziumgehalt zurückzuführen. *Unshelm.*

Scharlach und Urobilinurie. Von *R. Nürnberger.* Med. Klin. 1930. Nr. 5.

Untersuchungen an 25 Scharlachfällen. Das Urobilinogen wurde durch Zusatz von Jodtinktur zum Harn vollständig oxydiert und dann wurde das Urobilin nach der Verdünnungsmethode von *Salén* und *Enockson* bestimmt (wobei sich keine absoluten quantitativen Zahlen ergeben, sondern nur Vergleichswerte). Bei 22 Fällen war der Urobilingehalt erhöht. Die Schwere des Scharlachs steht in gewisser paralleler Beziehung zur Höhe der Farbstoffausscheidung. Der zeitliche Ablauf des Fiebers, verglichen mit dem der Urobilinurie, ist weniger parallel. Zwischen Exanthem und Urobilinurie bestehen keine Beziehungen. Heilserumtherapie und Komplikationen haben keinen Einfluß auf die Urobilinurie. Bei Serumexanthem läßt sich keine wesentliche Erhöhung der Ausscheidung nachweisen. Die Hauptursache der Urobilinurie liegt, so nimmt der Verf. an, in einer Leberschädigung begründet. *W. Bayer.*

Fötus im 8. Monat von den mütterlichen Masern nicht angesteckt. Von *P. Iacchia*-Triest. La Pediatria 1930. S. 406.

Die Frage, ob eine Morbillenerkrankung der Mutter am Ende der Gravidität den Fötus immunisiert, ist noch nicht geklärt. Der Verf. berichtet deshalb über folgende Beobachtung: Im 8. Monat der Schwangerschaft erkrankte

eine Mutter an typischen Masern. An ihr steckten sich zwei andere Kinder mit Masern an. Die Mutter trug das Kind aus. Dieses nun erkrankte in seinem achten Lebensjahr gelegentlich einer Schulepidemie an mittelschweren Masern, hatte demnach durch die Erkrankung der Mutter keine Immunität erworben.

K. Mosse.

Masernschutz durch intramuskuläre Injektion von Blut Erwachsener. Von *G. Bader*. Journ. amer. med. ass. *93*. 1929. 668.

In der ersten Woche der Infektion erwiesen sich 20—30 ccm Blut von durchmaserten Erwachsenen prophylaktisch wirksam. *Schiff.*

Zur Kenntnis der Masernepidemien. Von *J. v. Bókay*. D. med. Wschr. 1930. Nr. 14.

Verf. nimmt Stellung zu der von *Fischl* im Vorjahre aufgeworfenen Frage nach der Änderung des Krankheitsbildes und der Infektiosität der Masern. Verf. lehnt eine solche Änderung für das Material der ungarischen Hauptstadt ab. Eine Meldepflicht der Masern wird aus praktischen und wirtschaftlichen Gründen für unbedingt notwendig gehalten. *W. Bayer.*

Fortlaufende Thoraxröntgenogramme bei Masern. Von *J. L. Kohn* und *Koiransky*. Amer. journ. dis. child. *38*. 1929. 258.

Beobachtungen an 130 masernkranken Kindern ergaben: Bis zum vierten Lebensjahre fanden Verfasser eine Pneumonie in 62,4 % vom vierten Lebensjahre aufwärts in 42,2 % der Fälle. Die Pneumonie zeigte sich auf der Röntgenplatte in verschiedenen Bildern (dreieckige Form, diffuse Verschattung, herdförmig zerstreut). Am häufigsten ist der rechte Unterlappen erkrankt. Die Infiltrate waren im Röntgenbilde 2—4 Wochen nachweisbar. In 26 % der Fälle war ein interlobäres Exsudat nachweisbar. *Schiff.*

Gibt es eine 4., 5. und 6. Krankheit? Von *H. Rietschel*-Würzburg. Med. Klin. 1930. Nr. 14.

Da die vierte Krankheit (Filatow-Dukessche Rubeola scarlatinosa) als besonderes Krankheitsbild nicht mehr anerkannt werden kann, haben auch die Namen fünfte und sechste Krankheit zu fallen. Das Erythema infectiosum wird als eine eigene infektiöse Krankheit bezeichnet, während vom Exanthema subitum noch nicht sicher ist, ob es sich hier um einen Morbus sui generis oder um ein symptomatisches Exanthem handelt. Verf. schließt sich der letzteren Auffassung an. Es wird noch kurz die in den letzten Jahrzehnten wenig beobachtete, epidemische Schweißfrieselkrankheit (Sudor anglicus der alten Autoren) erwähnt, die vielleicht zu der Swift-Feerschen Krankheit Beziehungen hat. *W. Bayer.*

Praktische Erwägungen zur Pockenschutzimpfung. Von *Walter Kauppe*-Bonn. Med. Klin. 1930. Nr. 5.

Das Fieber kann schon am 5. und 6. Tag nach der Impfung auftreten. — Die Impfung ist am besten in den Wintermonaten vorzunehmen. — Auf die Impfstelle empfiehlt sich ein Pflasterverband anzulegen. *W. Bayer.*

Die Prädisposition des Kindesalters für die Meningitis cerebrospinalis. Von *D. Caffarena*-Genua. Festschrift für Prof. *Comba*. Florenz 1929. S. 805.

Der Verf. bestimmte den normalen Agglutiningehalt von 106 Seren gesunder Kinder und von 63 Erwachsenen gegenüber Meningokokken. Er schließt aus seinen Untersuchungen, daß sowohl kindliches wie Erwachsenen-

serum in höheren Konzentrationen (1:25—1:50) stets Meningokokken agglutiniert. Ein besonderes Verhalten gegenüber irgendeinem bestimmten Meningokokkentyp wurde nicht beobachtet. Sucht man die größte Verdünnung festzustellen, bei der noch eine Agglutination stattfindet, so zeigt sich das Erwachsenenserum in vielen Fällen dem kindlichen überlegen. Der Verf. möchte hieraus auf eine größere humorale Widerstandsfähigkeit der Erwachsenen gegenüber Meningokokken schließen. *K. Mosse.*

Zur intrakutanen Schutzpockenimpfung. Von *B. Bendix.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei 4 intrakutan geimpften Kindern traten schwerere lokale und Allgemeinerscheinungen auf. Die verwendete Lymphe ging in einer Verdünnung von 1:20000 beim Tier noch sicher an und wurde in einer Konzentration von 1:500 benutzt. *Unshelm.*

Pocken und Impfung im Lichte moderner Forschung. Von *J. Mc. Intosh.* Lancet. 22. März 1930. S. 618.

Historischer Überblick über den Ablauf der verschiedenen Pockenepidemien, ihrer Virulenzunterschiede und der Entwicklung der Schutzimpfung. Die Vakzination ist eine Allgemeinerkrankung an einem immunbiologisch wohlcharakterisierten Virus, das mit dem Pocken und Alastrim (dies die leichte Form der Krankheit)-Erreger eng verwandt ist. Die postvakzinale Enzephalitis wird als primäre, durch das Virus selbst gesetzte Impfschädigung aufgefaßt, wofür klinischer Verlauf und besonderer histologischer Befund sprechen. Behandlung mit Rekonvaleszentenserum Frischgeimpfter wird empfohlen, vor allem aber Standardisierung des Impfmaterials gefordert. Der Weg dazu ist gebahnt, nachdem die Gewinnung reiner Stämme mittels Gewebezüchtung gelungen ist. *Erna Lewy.*

Zur Frage der Vakzinationsenzephalitis. Von *A. Eckstein.* Klin. Wschr. 1929. S. 1153.

Verf. hat in einer Umfrage 89 Fälle von postvakzinaler Enzephalitis in Deutschland gesammelt. 2 Fälle hat er selbst klinisch beobachtet. Die Fälle haben sich zweifellos in den letzten Jahren gehäuft. Die meisten Erkrankungen wurden im Mai beobachtet. Die Inkubationszeit betrug durchschnittlich 10 Tage. In größeren Städten kamen mehr Fälle vor als auf dem Lande. Letalität 34,8%. Eine Altersdisposition war nicht festzustellen, so daß also die Verschiebung des Impftermins keine Gewähr für die Vermeidung der Enzephalitis gibt. Die meisten Enzephalitisfälle ereigneten sich nach der Erstimpfung. Auch leichte Impfreaktionen können von zerebraler Komplikation gefolgt sein. *Kochmann.*

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Vakzinationsenzephalitis. Von *A. Eckstein. Hedwig Herzberg-Kremmer* und *Kurt Herzberg.* D. med. Wschr. 1930. Nr. 7.

Untersuchungen an 17 Erstimpflingen des Säuglings- und Kleinkindesalters, an 2 Säuglingen, deren Impfung schon längere Zeit zurücklag (3 und 11 Monate), an 2 Erwachsenen und an 3 „nervösen“ Impfschädigungen. Die Beobachtungen ergaben: eine Reihe der Erstimpflinge zeigten einen atypischen Verlauf, besonders was die Fieberreaktion anbelangt. 2 Säuglinge wurden im Anschluß an eine Spirozidkur erfolglos geimpft, bei der Impfung 5 Wochen darauf, trat eine typische Frühreaktion auf. — Im Blutbild war kein typisches

Verhalten der weißen Zellformen festzustellen. Der Nachweis des Virus im Blute gelang bei 9 Kindern (bei 4 Fällen konnte das Virus einmal, bei 3 Fällen zweimal und bei 2 Fällen dreimal festgestellt werden). Die Mehrzahl der blutpositiven Fälle lag zwischen dem 3. und 10. Tage. Bei einem Falle von Vakzinationsenzephalitis fand sich am 17. Tage das Virus im Blute. Im Liquor konnte bei denselben Kindern kein Virus nachgewiesen werden, ausgenommen einen Fall von Vakzinationsenzephalitis. Bei den revakzinierten Fällen verlief die Blutuntersuchung negativ. Es wird mithin eine normalerweise bestehende Allgemeininfektion mit dem Vakzinevirus bei der Schutzimpfung angenommen. Beim Auftreten einer Enzephalitis spielen vielleicht Änderungen in der Blutliquorschranke eine Rolle. Zum Nachweis des Pockenvirus wurde die Anreicherungsmethode im Kaninchenhoden nach *Ohtawara* benutzt.

W. Bayer.

Über den Nachweis von Vakzinevirus im Liquor und im Urin kutan geimpfter Kaninchen. Von *E. Gildemeister* und *P. Hilgers.* D. med. Wschr. 1930. Nr. 8.

2 Versuchsreihen von 30 und 24 Kaninchen. In 34 untersuchten Liquorproben konnte fünfmal Vakzinevirus nachgewiesen werden. Der Zeitpunkt des Auftreten von Virus im Liquor war ein verhältnismäßig später: einmal 6 Tage, zweimal 11 Tage und zweimal 12 Tage nach der Kutanimpfung. Auch im Urin konnte in 4 Fällen Vakzinevirus nachgewiesen werden.

W. Bayer.

Beobachtungen, betreffend die erste Kinderlähmungsepidemie in Rumänien. Von *M. Manicatide, A. Brătescu* und *A. Rusescu.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Zum Referat nicht geeignet, siehe Originalarbeit. *Unshelm.*

Der Wert der Serumbehandlung bei der Meningokokkenmeningitis. Von *J. Wright, de Sanctis* und *Sheplar.* Amer. journ. dis. childr. *38.* 1929. 730.

Von 44 Patienten starben 14 und 30 wurden geheilt. Für die Mißerfolge wird der Umstand verantwortlich gemacht, daß das verwandte Serum nicht spezifisch für die vorliegende Meningokokkengruppe ist. Immerhin wird die Agglutinationsprobe als Wegweiser für das anzuwendende Serum abgelehnt.

Schiff.

Weitere Grippestudien anläßlich einer neuen Epidemie von Influenza vera in der Universitätsklinik Halle im Winter 1928/29. Von *E. Barth* und *M. Hahn.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Häufiger Nachweis des Influenzabazillus im Rachensekret erkrankter Erwachsener und Kinder bei einer Grippeepidemie in der Kinderklinik Halle im Winter 1928/29. Anscheinend wurden die Influenzabazillen durch grippekranke Kinder in die Klinik eingeschleppt und zum Teil auf das Pflegepersonal übertragen. Der Verlauf der Erkrankung war bei sämtlichen Erwachsenen komplikationslos. Von 94 kranken Kindern starben 4 an Lungenentzündung. Im Sputum der Bronchopneumonien fand sich der Influenzabazillus fast in Reinkultur. *Unshelm.*

Beobachtungen und Versuche bei der diesjährigen Grippe. I. Das Sekundärstadium der Grippe beim Kinde. Von *C. Noeggerath.* Klin. Wschr. 1929. S. 1845.

Bei einem großen Teil der Grippefälle geht das akute, meist fieberhafte katarrhalische Primärstadium unmittelbar in ein mehr oder weniger chronisches

Sekundärstadium über, das mit oder ohne Fieber verlaufen kann. Dieses ist durch die mannigfachsten Sekundärinfektionen gekennzeichnet (Vulvovaginitis, Zystopyelitis, Otitis media, Enteritis, Stomatitis usw.). Besonders häufig sind Lymphdrüsenschwellungen. Leber- und Milzvergrößerungen sind viel häufiger als bisher angenommen wurde. Zirkulationsschwäche kann Wochen anhalten. Die Bradykardie ist charakteristisch, aber differentialdiagnostisch nicht mit Sicherheit verwertbar. Beobachtet wurde mäßige Anämie. Auffallend und pathognomonisch ist das Fehlen bzw. die Geringgradigkeit der Linksverschiebung im weißen Blutbild. Die vegetative Neurose rechnet der Verf. zu den charakteristischen Grippenachkrankheiten und definiert sie als Enzephalitis des Mittelhirns.

Die Geringfügigkeit der Erscheinungen und normale Temperatur dürfen den Arzt nicht darüber hinwegtäuschen, daß das Sekundärstadium der Grippe Gefahren in sich birgt und deshalb sorgfältiger Überwachung und Behandlung bedarf. Die Differentialdiagnose zwischen epidemischer Grippe und grippeartigen banalen Infekten ist auch nach den umfangreichen Beobachtungen des Verf. unsicher. *Kochmann.*

Untersuchungen über die Pirquet-Reaktion mit humanem und bovinem Tuberkulin bei der Tuberkulose des Kindesalters. Von *B. Benvenuti.* Riv. D. Clin. Ped. 1930. S. 361. H. 5.

Der Verf. stellte vergleichende Untersuchungen über humanes und bovines Tuberkulin bei 200 Kindern an. 94 Kinder reagierten weder auf humanes, noch auf bovines Tuberkulin, obgleich 29 von ihnen sicher tuberkulös waren. Von den 106 positiven Kindern reagierten 47,16% auf beide Proben, 33% nur auf humanes, 19,18% nur auf bovines Tuberkulin. Der Verf. empfiehlt deshalb stets mit humanem und bovinem Tuberkulin zugleich die Pirquetprobe anzustellen. *K. Mosse.*

Buchbesprechungen.

Jaensch, W.: *Die Hautkapillarmikroskopie.* In Gemeinschaft mit *W. Wittneben, Th. Hoepfner, C. v. Leupoldt* und *O. Gundermann.* Halle a. S. C. Marhold Verlag.

In dem vorliegenden Werke stellen *Jaensch* und seine Mitarbeiter die Ergebnisse ihrer gemeinsamen Forschungen zusammen und setzen sich kritisch mit ihren Gegnern auseinander. Die bisher auf diesem Gebiete angewachsene Literatur ist lückenlos berücksichtigt und mit kritischen Anmerkungen versehen. Im allgemeinen läßt sich feststellen, daß die Verfasser in manchen Punkten sich einer vorsichtigeren Fassung ihrer Anschauung befleißigen als in ihren ersten Veröffentlichungen, auch ist die Nomenklatur der Kapillarveränderungen weniger kompliziert gestaltet worden, wenn auch in diesem Punkte noch manches zu tun bleibt, will man die Methode in weitem Umfange der Praxis dienstbar machen. Auf Einzelheiten einzugehen, gestattet der Raum nicht, doch darf gesagt werden, daß die Schlußfolgerungen, in denen behauptet wird, die Kapillarmikroskopie gehöre in jeden klinischen Status, und die kapillarmikroskopische Entwicklungskontrolle stehe an Bedeutung der Seuchenbekämpfung nicht nach, wohl nach Ansicht der Mehrzahl der Kinderärzte als Übertreibung zu bezeichnen sind. *P. Karger.*

Jaensch, E., und Mitarbeiter: *Grundformen menschlichen Seins (mit Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Biologie und Medizin, zu Kulturphilosophie und Pädagogik).* Berlin. Verlagsgesellschaft Otto Elsner.

Das umfassende Werk, das sich auf jahrelangen Untersuchungen aufbaut, enthält für den Pädiater eine große Fülle von Anregungen, die es berechtigt erscheinen lassen würden, wenn ein Extrakt der Ergebnisse, soweit sie für unser Fach wesentlich sind, in einer Form gebracht würde, die es auch dem nicht mit allen Methoden experimenteller Psychologie Vertrauten ermöglichen würden, den Gedankengängen zu folgen. In erster Linie interessieren die Untersuchungen, die sich mit der Frage befassen, in welcher Form die verschiedenen Kindertypen sich zu der Erlernung eines Wissensstoffes stellen. Besondere Berücksichtigung erfordert die eidetische Anlage der Jugendlichen, ferner die Eigentümlichkeit, daß sich gewisse Typen nur zur Erfassung großer Gesichtspunkte eignen, andere wieder zum Behalten einzelner Daten. Wieder andere haben ein rein motorisches Gedächtnis, können also nicht zum Arbeiten gebracht werden, wenn ihnen Mitbewegungen verboten werden. Wird einem Kinde eine seinem Typ wesensfremde Aufgabe zugemutet, so ergeben sich Spannungen, die sich in vegetativ-nervösen Reizerscheinungen äußern, und diese Spannungen, die ja das Leben verlangen muß, sollen nicht geübt, sondern dem Kinde ferngehalten werden, damit es ausgeruht in den Lebenskampf eintreten kann (?). Interessant sind auch die sehr feinen psychologischen Beobachtungen an Turnern, die fast immer dem motorischen Typ angehören und nur für ganz bestimmte geistige Leistungsformen zu brauchen sind. Alle diese Unterscheidungen sind mit Hilfe experimentell-psychologischer Methoden möglich und scheinen methodisch nicht allzu schwierig zu sein. Man sollte die eine oder andere Fragestellung in der Pädiatrie nachprüfen, und es wird sich damit gewiß mancher Fortschritt erzielen lassen, insbesondere auf dem Gebiete des Unterrichts für einseitig Begabte. *P. Karger.*

Iacchia, Paolo: *Dieci anni di assistenza sanitaria agli Orfani di guerra. Zehn Jahre Gesundheitshilfe für Kriegswaisen.* Bologna. E. Capelli.

Das zum zehnjährigen Bestehen der Kriegswaisenhilfe herausgegebene Buch enthält zunächst einen Bericht über Aufbau und Frequentierung der Fürsorge und über die Häufigkeit der im einzelnen beobachteten Krankheiten. Dann wendet sich der Verf. einzelnen medizinischen Fragen zu, insbesondere über Erfolg der Höhensonnenbestrahlungen, der Autovakzine- und Autoserumbehandlung bei verschiedenen Krankheiten. Besonderer Raum wird den beobachteten unspezifischen und tuberkulösen Lungenkrankheiten gewidmet. Hier interessiert vor allem ein Bericht über 36 mit Pneumothorax behandelte Kinder, von denen 14 im Verlaufe der Behandlung starben, 9 auch bei wiederholten Kontrollen sich als klinisch geheilt erwiesen und sich als so wesentlich gebessert erwiesen, daß an ihrer schließlichen Heilung kaum zu zweifeln ist. Bei 4 Kindern verschlechterte sich der Lungenbefund so erheblich, daß mit letalem Ausgang gerechnet werden muß.

Ausführlich geht der Verf. auf die Erfolge der Tonsillektomie bei nierenkranken und anfälligen Kindern ein. Hier kann er selbst zu keinen klaren Schlüssen kommen, da unbestimmbar in einzelnen Fällen die vorgenommene Operation nützte, in anderen wieder völlig versagte. *K. Mosse.*

I.

(Aus dem Kinderhospital auf dem Fuglebakke zu Kopenhagen.)

Beitrag zur Diagnostik der Lungentuberkulose bei Kindern.

Von

VALD. POULSEN.

Wo man bei einem tuberkulinpositiven Kinde durch Stethoskopie oder Röntgenoskopie deutliche Infiltrationsprozesse in den Lungen nachweisen kann, macht die Diagnose: Lungentuberkulose im allgemeinen keine größeren Schwierigkeiten. Ganz anders stellt sich dagegen die Sache in den nicht ganz wenigen Fällen, wo die Erkrankung überhaupt keine stethoskopischen Veränderungen ergibt oder wo man im Röntgenbilde entweder gar nichts Abnormes sieht oder doch nur so geringe und wenig charakteristische Abweichungen von der Norm findet, daß man auf diese hin nicht einmal auch nur einigermaßen sichere diagnostische Schlüsse zu ziehen wagt. Bei solchen Patienten ist es einfach ganz unmöglich, die Diagnose: Lungentuberkulose zu stellen, wenn man nicht T.B. im Auswurf nachweisen kann.

Daß diese Bazillenuntersuchung bei Kindern, die ja in der Regel ihren Auswurf verschlucken, am meisten Aussicht hat zu gelingen, wenn man durch direkte Mikroskopie, Züchtung auf *Petroffs* Substrat und Impfung auf Meerschweinchen die Bazillen im Magenspülwasser sucht, habe ich in früheren Publikationen ausführlich dargelegt und kann mich daher damit begnügen, auf diese hinzuweisen[1]).

Einige Krankengeschichten werden besser als viele Worte die Bedeutung systematisch durchgeführter Bazillenuntersuchungen bei tuberkulinpositiven Kindern zeigen.

1. B. N., 2 Jahre altes Mädchen, aufgenommen 30. 8. 1929; entlassen 3. 10. 1929. Eltern gesund. Ein älterer Bruder vor 2 Jahren hier auf dem Hospital wegen Bronchialdrüsentuberkulose behandelt (÷ T.B. im Auswurf).

---

[1]) Amer. Journal of dis. of children. Vol. 37. Nr. 5. 1929. Pag. 900. — U. f. L. 1929. — Acta tubercul. 1929. — Jahrb. f. H. B. CXXV. 1929.

Als Säugling unkompl. Keuchhusten, sonst gesund bis vor 3 Wochen, wo es Durchfall und Fieber bis 38,3° bekam; die Darmerscheinungen verschwanden im Laufe von wenigen Tagen, aber das Fieber hielt sich, stieg an einem einzelnen Tage bis 40,4°, lag in den letzten Tagen um 37,8° herum; im übrigen war da ein wenig trockener Husten, es war appetitlos, verlor zusehends und wurde blaß und matt.

Wiederholte Untersuchungen gaben keinen Anhalt für eine Diagnose; vielleicht war es ein bißchen rot im Hals, doch nicht genügend, um das protrahierte Fieber zu erklären. Pirquet und Moro zuerst ÷, aber als die Proben nach einer Woche wiederholt wurden, waren sie positiv.

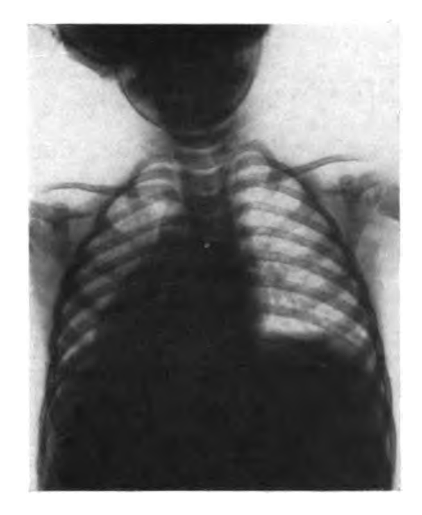


Abb. 1.



Abb. 2.

Bei Hospitalaufnahme war die Temperatur 37,9°, es war blaß, nicht sonderlich abgemagert, Gewicht 12,450, Sahli 64%. Lungenbefund und übrige objektive Untersuchung ganz normal.

Röntgen (7. 9.): Um und in beiden Hilusregionen sieht man zahlreiche dichtgestellte Einzeldrüsenflecke — im übrigen zeigt das Lungen-Herz-Gefäßbild normale Verhältnisse (*Baastrup*).

Röntgenbild 1.

Magenspülwasser (2. 9.): ÷ T.B.

Die Temperatur wurde im Laufe einer Woche normal, das Gewicht stieg gut an, und bei wiederholten Untersuchungen konnte man nichts Krankhaftes nachweisen weder in den Lungen noch anderswo, und hätte man es jetzt als gesund entlassen, was man an und für sich gut hätte tun können, ohne daß sich etwas dagegen hätte sagen lassen, so wäre die Ursache des Fiebers kaum jemals aufgeklärt worden. Wir begnügten uns indessen nicht mit einer Magenspülwasseruntersuchung, und die nächste, die am 19. 9. vorgenommen wurde, ergab Wuchs von T.B. auf *Petroffs* Substrat und Anschlag beim Meerschweinchen.

Auf Grund dieses Befundes wurde jetzt die Diagnose Lungentuberkulose gestellt und die gewöhnliche diätetisch-hygienische Heilstättenkur eingeleitet.

Ein neues Röntgenbild (12. 12.) zeigte, wie man sieht (Nr. 2), nichts Abnormes in der rechten Lunge, dagegen findet sich links eine recht diffuse und ziemlich intense Verschattung, die sich von der Hilusregion bis an den Lateralrand der Lunge erstreckt und wohl im ganzen reichlich von der Größe eines Fünffrankenstücks ist. Die Verschattung ist recht homogen, verliert an Intensität von der Hilusregion lateralwärts sowie nach oben und unten, also im ganzen nach der Peripherie zu.

Es muß sich vermeintlich um infiltrative Prozesse handeln, namentlich wenn man den positiven Bazillenbefund berücksichtigt; sonst würde man wohl nicht absolut ausschließen können, daß es sich um eine interlobäre Pleuritis handelt (*Panner*).

Röntgenbild 2.

Das Fieber im August ist sicher als tuberkulöses Initialfieber, wie es ja nicht so selten zusammen mit gastro-intestinalen Erscheinungen auftritt, zu betrachten; der Primäraffekt ließ sich im September weder stethoskopisch, noch röntgenologisch nachweisen; nur der positive Bazillenbefund erwies, daß ein tuberkulöser Lungenherd dasein mußte. Die Bazillen verschwanden schnell; bei Magenspülwasseruntersuchungen am 3. 10. und 18. 12. fanden sich keine T.B., und die Lungenstethoskopie war ständig normal; aber 4 Monate nach Ausbruch der Erkrankung fanden sich deutliche röntgenoskopische Veränderungen in der linken Lunge — mutmaßlich der Primäraffekt.

Röntgenbild 3.

4 Monate später sind die Veränderungen in der linken Lunge noch deutlich zu sehen, aber die Verschallung ist nicht so intens.

2. N. A. L. 7 Mon. altes Mädchen, aufgenommen 9. 3. 1928, entlassen 27. 9. 1928. Mutter an Lungentuberkulose verstorben. Das Kind lag erst einen Monat auf einem anderen Krankenhaus wegen Gastroenteritis und Febrilia, wurde dann auf eine Ohrenabteilung verlegt, wo es auch einen Monat war und wo eine Resectio proc. mast. vorgenommen wurde; von da kam es hier aufs Hospital.

Bei Aufnahme ist die Temperatur 37,8°; es ist blaß und mager; Gewicht 4600 g. Lungenbefund normal. Keine Rachitis. Milz unter dem Rippenbogen fühlbar. Pirquet +. Sahli 50%. Blutsenkung 24 mm (eine Stunde).

Röntgen (26. 3.): Das Bild ist infolge Unruhe des Kindes nicht zufriedenstellend. Medial in der linken Lunge sieht man Flecke sowohl im Hilus, wie auch in einem von dort nach dem Zwerchfell ziehenden Strang. Oben im rechten Lungenfeld erscheint ein intenser Schatten. Der Gefäß- und Trachealschatten ist stark nach rechts verschoben, ebenso wie auch das Herz, welches im übrigen von natürlicher Größe erscheint, nach rechts verlagert ist.

Es ist zu vermuten, daß die geschilderten Veränderungen einer Hyperplasi der Bronchialdrüsen entsprechen (gezeichnet *Baastrup*).

Röntgenbild 4.

Es erholte sich, wenngleich langsam, nahm zu an Gewicht; der Hämoglobinprozent stieg von 50—69; die Temperatur wurde ganz normal. Die Lungenuntersuchung zeigte keinen Befund, abgesehen von vorübergehenden nosokomiellen Luftwegsinfektionen.

Die objektive Untersuchung und der ganze klinische Verlauf des Falles deuteten nicht darauf, daß dieses Kind eine Lungentuberkulose haben könnte. Das Röntgenbild besagte uns, daß die Bronchial- und Trachealdrüsen vergrößert seien — ließ uns aber im Ungewissen, ob sich gleichzeitig Infiltrationsprozesse in den Lungen fänden, was anzunehmen ich im Gegensatz zum Röntgenologen am meisten geneigt war.

Daß das Kind indes eine Lungentuberkulose hatte, wurde unwiderlegbar durch den Bazillenbefund bei Untersuchungen des Magenspülwassers bewiesen. Diese gaben folgende Resultate:

15. 3.: ÷ T.B. bei direkter Mikroskopie.
+ T.B. bei Züchtung auf Petroff.
+ T.B. bei Impfung auf Meerschweinchen.

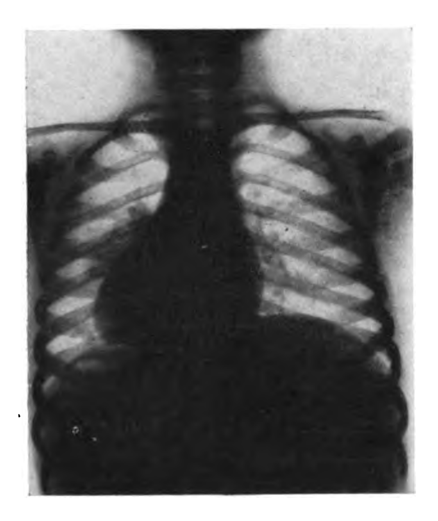


Abb. 3.

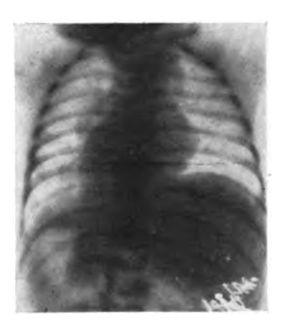


Abb. 4.

14. 3.: Ganz derselbe Untersuchungsausfall.
31. 7.: ÷ T.B. bei direkter Mikroskopie.
÷ T.B. bei Züchtung auf Petroff.
+ T.B. bei Impfung auf Meerschweinchen.

3. L. W. L. 5 Mon. altes Mädchen, aufgenommen 31. 5. 1928, entlassen 22. 9. 1928. Mutter starb am 12. 5. 1928 an T. p. Das Kind gedieh immer schlecht, soll im übrigen aber gesund gewesen sein, bis es vor 14 Tagen Schnupfen bekam; einige Tage später trat Husten auf, und es wurde kurzatmig.

Bei Aufnahme war die Temperatur 39,9°; es war blaß und mager, hatte starken Schnupfen, purulente Conjunctivitis und Rötung im Hals. Steth. pulm.: keine Dämpfung, keine Respirationsveränderungen; oben in der rechten Armgrube und rechts hinten einzelne grobe Rasselgeräusche.

Am 2. 6. war der Lungenbefund normal und am 4. 6. war das Fieber vorbei. Pirquet und Moro +. Blutsenkung 45 (eine Stunde). Magenspülwasser + T.B.

Auf dem Röntgenbild (18. 6.) sieht man: größeren, recht intensen Hilusschatten links. Oberer Teil des Mediastinalschattens etwas unregelmäßig und scheinbar etwas erweitert. Ein Teil kleine Infiltrate oben und medial in beiden Lungenfeldern. Das Wesentlichste ist sicher Hyperplasie der Bronchial- und Trachealdrüsen (gez. *Baastrup*).

Röntgenbild 5.

Die kleine Patientin fing schnell an gut zu gedeihen. Die Temperatur war dauernd normal und die Lungenuntersuchung zeigte von Mal zu Mal natürliche Verhältnisse. Die Blutkörperchensenkung war am 25. 7: 25 mm (1 Stunde). Die Milzschwellung ging ganz zurück.

Die Diagnose: Lungentuberkulose ließ sich weder auf Grund des klinischen Verlaufs, noch des objektiven Befundes stellen.



Abb. 5.

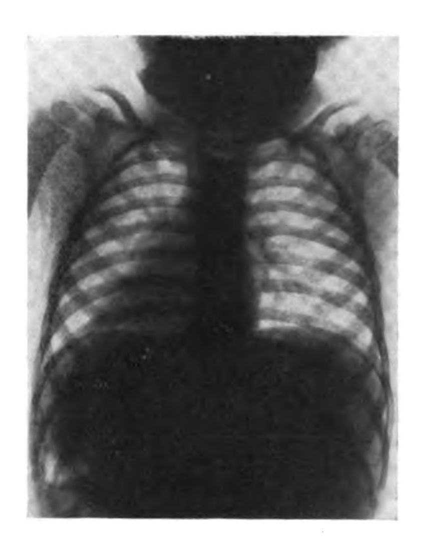


Abb. 6.

Auf dem Röntgenbilde waren vergrößerte Bronchial- und Trachealdrüsen sichtbar nebst einigen kleinen Infiltrationen, die wohl etwas bedeuten konnten, aber nicht brauchten.

Auch in diesem Falle entschied eine Magenspülwasseruntersuchung mit positivem Bazillenbefund die Frage, die sonst hätte unbeantwortet bleiben müssen.

4. L. S. 2 Jahre alter Junge, aufgenommen 26. 10. 1929, entlassen 8. 12. 1929. Eltern und Geschwister gesund. Der Patient hat Masern und Windpocken gehabt, ist sonst aber gesund gewesen; doch hat er im letzten halben Jahr an periodischen Durchfällen gelitten — zur Zeit hat er 3—4 Stühle täglich. Appetit einigermaßen. In der letzten Zeit erkältet mit Husten; sonst hustet er in der Regel nicht.

Bei Aufnahme 37,4°. Ernährungszustand mäßig gut. Gewicht 13590 g. Die objektive Untersuchung erweist nichts Krankhaftes, namentlich ist der Lungenbefund ganz normal. Blutsenkung 12 mm (1 Stunde). Pirquet +.

Röntgen (6. 11.): Recht große und dichte Hilusschatten auf beiden Seiten ohne deutliche Einzeldrüsenflecke größeren Formats. Dagegen sieht man in und um ganz besonders den rechten Hilus Fleckchen, die offenbar kleinen Infiltraten entsprechen. Herzgefäßschatten normal (gez. *Baastrup*).

Röntgenbild 6.

Magenspülwasseruntersuchung (1. 11.): ÷ T.B.

Der Stuhlgang kam schnell in Ordnung; er nahm gut an Gewicht zu, hustete niemals, hatte immer normale Temperatur und häufig wiederholte stethoskopische Untersuchungen zeigten immer normale Lungenverhältnisse.

Da er nur 2 Jahre alt war und aus einem armen Heim stammte, wurde Antrag auf Heilstättenaufenthalt eingereicht; da nun aber die Eltern ihn in der Wartezeit gern zu Hause haben wollten, trug ich keine Bedenken, ihn zu entlassen. Meine Diagnose war Tub. gland. bronch.; den kleinen Infiltrationen um den Hilus herum legte ich keine größere Bedeutung bei.



Abb 7.

Kurz vor der Entlassung wurde doch der Sicherheit halber eine neue Untersuchung des Magenspülwassers vorgenommen, und diesmal wurden T.B. bei Impfung auf Meerschweinchen gefunden. Ich bekam den Jungen wieder herein zu neuerlicher Untersuchung; es ging ihm gut, aber er hatte doch 500 g an Gewicht verloren. Lungenbefund: o. B.

Auf einem neuen Röntgenbilde (23. 1.) sieht man keine Infiltrate in den Lungen, aber im Hilus sieht man auf beiden Seiten ein paar „kleine unregelmäßige Verdichtungen, die vielleicht von Drüsenverkalkungen herrühren können". (*Panners* Klinik.)

Röntgenbild 7.

Aber trotz negativer Stethoskopie und völligen Wohlbefindens hatte er also doch während seines Hosptialsaufenthalts einen offenen tuberkulösen Lungenherd, und ich hätte mich vielleicht trotz allem mehr an die kleinen Infiltrate halten sollen, die auf dem ersten Röntgenbild zu sehen waren, als ich tat.

5. F. R. 5jähriger Junge, aufgenommen 17. 9. 1929, entlassen 9. 1. 1930. Eltern gesund. Der Patient hat Masern gehabt und ab und zu geschwollene Halsdrüsen und gleichzeitig Fieber. Eingewiesen wegen Abmagerung und Mattigkeit.

Bei Aufnahme 37,2°. Er ist sonnverbrannt, wohlgenährt. Gewicht 19500 g. Die objektive Untersuchung zeigt nichts Abnormes. Lunge o. B.

In den 4 Monaten seines Hospitalsaufenthalts nahm er gut an Gewicht zu und machte gar nicht den Eindruck, krank zu sein. Abgesehen von einigen katarrhalischen Infektionen, während welcher er Fieber hatte, war seine Temperatur ständig normal, und auch die Lungenstethoskopie ergab niemals etwas Abnormes.

Er wurde zweimal röntgenphotographiert.

a) 23. 9.: Lungengewebe außerhalb der Hilusregionen etwas fleckig marmoriert (vielleicht kleine Infiltrationen), sonst nichts Abnormes (gez. *Thisted*).

Röntgenbild 8.

b) 27. 11. Abgesehen von einigen kleinen Einzeldrüsenflecken im linken Hilus zeigt das Herz-Gefäß-Lungenbild nichts sicher Abnormes (gez. *Baastrup*).

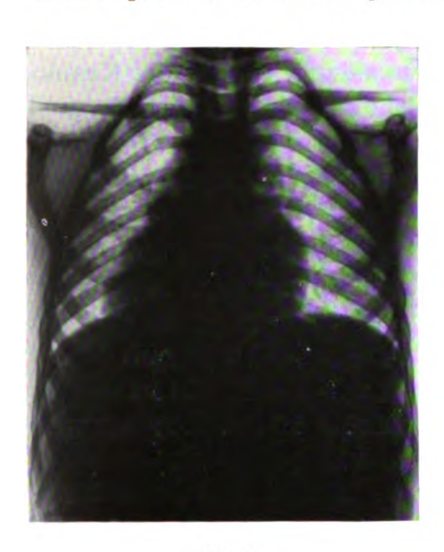


Abb. 8.



Abb. 9.

Röntgenbild 9.

Im Magenspülwasser (24. 9.) wurden T.B. bei Impfung auf Meerschweinchen nachgewiesen.

Ohne diesen Befund würde man die Diagnose: Bronchialdrüsentuberkulose gestellt haben; wir wären im Zweifel gewesen, ob der Prozeß aktiv sei oder nicht; wir hätten uns hier auf nichts anderes stützen können als die Angabe der Eltern, daß der Junge abgenommen hätte und müde sei. Er wäre sicher nach einem kürzeren Krankenhausaufenthalt entlassen und nicht wie jetzt auf die Heilstätte geschickt worden.

Diese Krankengeschichten, die ich mit mehr ganz ähnlichen ergänzen könnte, zeigen uns, daß Kinder eine Lungentuberkulose haben können — und obendrein eine offene Lungen-

tuberkulose —, ohne daß man stethoskopisch einen Herd findet und ohne daß man etwas Sicheres auf dem Röntgenbild findet.

Der Nachweis von T.B. gibt uns in solchen Fällen die Diagnose und damit die Möglichkeit einer frühen Krankheitsbehandlung, ehe der tuberkulöse Prozeß größere Ausbreitung erreicht hat.

Da fragt es sich nun, ob es wirklich berechtigt ist, eine so ernste Diagnose wie Lungentuberkulose zu stellen, nur weil man ein paarmal, ja vielleicht nur *einmal* T.B. bei einer so komplizierten Untersuchung wie Magenspülung mit nachfolgender Züchtung und Tierimpfung findet, und ob man berechtigt ist, auf dieser Grundlage von den Eltern große ökonomische Opfer für eine lange und kostspielige Behandlung, wie sie die Krankheit erfordert, zu verlangen, gar nicht zu reden von den Sorgen, welche man ihnen macht.

Für mich ist kein Zweifel, daß man beide Fragen mit einem reinen Ja beantworten muß.

Wenn das Kind nicht eine Tonsillentuberkulose hat — und das hatte keiner von meinen Patienten — und keine rohe Milch von tuberkulösen Kühen bekommt — und man davon absehen will, daß das Kind tuberkulöse Geschwüre im Magen haben könnte, was ja eine pathologisch-anatomische Rarität ist — oder Einbruch einer tuberkulösen Lymphdrüse in den Ösophagus, so müssen die T.B., welche man in seinem Magen findet, von tuberkulösem Expektorat herrühren, und das Kind muß einen tuberkulösen Lungenherd, sei er noch so klein, haben.

Daß Tuberkelbazillen als zufällige Schmarotzer in der Ventrikel des Kindes ganz wie Dipteribazillen und Pneumokokken im Munde bei gesunden Individuen gefunden werden können, glaube ich nicht. Diese Behauptung zu widerlegen, will eine große Reihe von Kontrolluntersuchungen, die ich noch nicht angestellt habe, erfordern.

M. R. Christoffersen hat Magenspülwasseruntersuchungen bei 36 tuberkulinnegativen Kindern vorgenommen, bei keinem von diesen wurden T.B. gefunden, und von 11 Säuglingen, wovon 9 tuberkulinnegativ, 2 tuberkulinpositiv waren, hatte nur das eine tuberkulinpositive Kind T.B. im Magenspülwasser — später ist dieses Kind an Miliartuberkulose gestorben.

Und selbst, ob man nun weiß, daß solch kleine Herde in vielen, ja man kann wohl sagen in den meisten Fällen spontan ausheilen, oft ohne daß man ihre Existenz überhaupt bemerkt, so

weiß man doch niemals, ob das Kind, dem man im Augenblick gegenübersteht, zu diesen Glücklichen gehört, wo man die Heilung der Natur überlassen kann; man kann nicht wagen, zu unterlassen, ein solches Kind mit allen zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln zu behandeln.

Soll man nun, belehrt durch diese Krankengeschichten, die Untersuchung auf T.B. im Magenspülwasser als festen Bestandteil in die Untersuchung aller tuberkulinpositiven Kinder eingehen lassen? Wenn die Magenspülung nicht so unangenehm für die Kinder wäre und die bakteriologische Untersuchung nicht so viel Geld kostete, würde die Antwort nicht zweifelhaft sein; aber da sie nun sowohl unangenehm als teuer ist, muß man genau erwägen, ob es sich nun auch lohnt, diese Methode in allen Fällen anzuwenden, oder ob man sich darauf beschränken kann, sie bei besonders verdächtigen Kindern oder Kindern in einem gewissen Alter anzuwenden.

Von vornherein erscheint es natürlich und berechtigt, diese Untersuchung bei allen einwandfreien Lungentuberkulosefällen zu unterlassen; bei der tuberkulösen Meningitis ist sie auch überflüssig; die Meningitis ist ja nur eine Lokalisation einer universellen Miliartuberkulose, die gewiß immer auch die Lungen betrifft, und, wie *Friedländer*[1]) gezeigt hat, enthält das Magenspülwasser dieser Patienten oft T.B. auch in den Fällen, wo sich nichts an den Lungen hören läßt; *Friedländer* fand T.B. bei 7 von 12 Kindern; bei 3 von diesen 7 war die Lungenstethoskopie normal. Wir wissen also, daß diese Kinder ansteckungsgefährlich sind; dieses Wissen ist für den Arzt genügend; für die Behandlung der tuberkulösen Meningitis macht das im übrigen keinen Unterschied; die ist gleich hoffnungslos, ob das Kind nun T.B. auswirft oder nicht.

Chirurgische Tuberkulose — Knochen-, Gelenk-, Nierentuberkulose, um nur einige der wichtigsten Lokalisationen zu nennen — sind meist sekundär im Verhältnis zu einer primären Lungeninfektion; ich möchte daher glauben, daß Bazillenuntersuchung auch bei diesen Patienten von Bedeutung wäre; aber auf diesem Gebiete fehlt mir ganz die Erfahrung; ich sehe diese Leiden nur hier und da; die gehen nach besonderen Hospitalabteilungen.

Zurück sind da jetzt nur noch die vielen tuberkulinpositiven Kinder mit unklaren Krankheitsbildern, wo es schwer fällt

---

[1]) *A. Friedländer*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. CXXVII. S. 178. 1930.

herauszufinden, ob die Tuberkulose in den Lungen sitzt oder in den Lymphdrüsen des Brustraums; hier hat die Magenspülwasseruntersuchung ihr eigentliches Feld.

Auf dem hier folgenden Schema sieht man alle die von meinen Fällen, welche so untersucht sind, gruppiert nach Alter.

0—1 Jahr	19,	davon	19	mit	+T.B.
1 „	25,	„	16	„	„
2 Jahre	18,	„	6	„	„
3 „	16,	„	3	„	„
4 „	10,	„	2	„	„
5 „	11,	„	5	„	„
6 „	7,	„	2	„	„
7 „	2,	„	0	„	„
8 „	2,	„	0	„	„
Insgesamt	110,	davon	53	mit	+T.B.

Von den 62 Kindern unter 3 Jahren sind 41 Bazillenausscheider, während dies von den 48 über 3 Jahren nur 12 sind.

Um diese Zahlen richtig beurteilen zu können, muß man mit der Hospitalisierung tuberkulöser Kinder hier in Kopenhagen Bescheid wissen; die kleinen tuberkulösen Kinder, bei denen es schwierig ist, eine Lungentuberkulose zu diagnostizieren, kommen so gut wie alle auf die Kinderkrankenhäuser; die größeren Kinder über 3 Jahre mit Lungentuberkulose kommen vorzugsweise auf besondere Tuberkuloseabteilungen.

Das Material in den 2 Altersklassen ist daher nicht einheitlich und in Wirklichkeit nicht zu vergleichen.

Wie die Verhältnisse nun einmal liegen, haben wir hier auf dem Hospital mehr Aussicht, Bazillen bei den kleinen Kindern zu finden als bei den größeren — und es besteht kein Zweifel, daß Untersuchung des Magenspülwassers bei Kindern unter 3 Jahren von Bedeutung ist.

Welchen Wert diese Untersuchung bei den größeren Kindern hat, ist schwieriger zu entscheiden; es sind weit größere Zahlen erforderlich, ehe man etwas Sicheres darüber sagen kann.

Wir fanden in 12 von 48 Fällen Bazillen; von diesen 12 Patienten hatten 2 tub. Meningitis; hier war die Untersuchung überflüssig; und das gleiche gilt für 2 andere Kinder mit sicherer Lungentuberkulose; dagegen war der Bazillenbefund bei den 8 anderen, von welchen eins Pleuritis und eins Perikarditis hatte, von großem diagnostischen Wert — ob jedoch von so großem, daß Mühe und Ausgaben für 36 negative Unter-

suchungen dadurch aufgewogen wurden, muß Ansichtssache bleiben. — Ich glaube, daß man auch bei größeren Kindern diese Untersuchungen vornehmen soll, sofern nur der geringste Zweifel wegen der Diagnose vorliegt.

Aus meinen Zahlen geht deutlich hervor, daß *eine* Magenspülwasseruntersuchung ungenügend ist. In den 53 positiven Fällen fanden sich Bazillen 38mal bei der ersten Spülung, 12mal bei der zweiten, 2mal bei der dritten und einmal bei der vierten. Die Untersuchung muß mindestens 2mal und in besonders verdächtigen Fällen 3 oder mehrere Male wiederholt werden. — Übrigens kann man die Unkosten wesentlich vermindern, wenn man die Kinder zwei Morgen nacheinander spült, das Spülwasser zusammengießt und die Untersuchung mit dem gesamten Spülwasser vornimmt.

Noch eine andere Sache kann man aus den hier referierten Krankengeschichten lernen, und das ist nicht das am wenigsten Bedeutungsvolle: daß tuberkulinpositive Kinder ansteckend sein können, selbst wenn man mit den allgemeinen klinischen Untersuchungen keine Lungentuberkulose nachweisen kann. Will man sich mit Sicherheit über die Ansteckungsverhältnisse aussprechen, ist das nur nach eingehender Bazillenuntersuchung möglich.

II.

(Aus der mit dem Budapester Stefanie-Kinderspital verbundenen Univ.-Kinderklinik [Direktor: Prof. Dr. *J. v. Bókay*].)

Über Diphtherie.
II. Über die maligne Diphtherie.

Von

Dr. FRIEDRICH SZIRMAI,
klinischer Assistent.

Als wir im Winter 1925/26 kurz hintereinander mehrere sehr schwere Rachen-Diphtherien (Di.) zu Gesicht bekamen, dachten wir zuerst an einen Zufall. In 1927 ward es uns klar, daß es sich um eine Änderung im Charakter der Di. handelt, und in 1928 konnte bereits Prof. *Bókay* eingehend über die *Häufung der schweren, toxischen Fälle* in Budapest berichten (D. med. Wschr. 1928. Nr. 31). Laut den aus den verschiedensten Staaten erschienenen Veröffentlichungen stehen wir einer in einem großen Teil Europas und Amerikas fast gleichzeitig und in gleicher Weise sich präsentierenden, sehr bedeutungsvollen Erscheinung gegenüber.

Im ersten Moment könnte man der Meinung sein, daß die in den Jahren 1926—1928 bis zu jährlich etwa 2000 Fälle sich erhebende Morbidität bloß die einfache Wiederholung der fast überall in mehr oder minder regelmäßigen Zeiträumen wiederkehrenden Wellenberge sei. Die *Letalität hat sich nämlich* im Verhältnis zu früheren Jahren gar *nicht verschlimmert*, sie bewegt sich in der Budapester städtischen Statistik seit 1902 stets zwischen 10—15% (das Ausnahmsjahr 1920 weist eine durch Mischinfekte mit Influenza, Masern verursachte Erhebung von 18,9% auf) und war in 1926—1928 niedriger (10,5—11, 6—8,6%) als wie in 1921—1923 (14,3—15, 9—13,8%). Auch im Material unseres Kinderspitales war die Gesamtletalität in 1926—1928 nicht höher (14,3—12, 4—6,7%) als wie z. B. in den Jahren 1920—1923 (16,6—13, 9—17, 4—13,8%). Einen richtigen Einblick in die Veränderung der Verhältnisse gewinnen wir aber,

wenn wir in Betracht nehmen, daß *die Zunahme in der Zahl der Aufnahmen gänzlich auf die Rachen-Di. entfällt,* die Zahl der Kruppfälle hingegen unverändert bleibt, so daß ihre Beteiligung am gesamten Di.-Material von *31,1%* in 1920—1925 auf *18,1%* in 1926—1928 herabsinkt. Fügen wir noch hinzu, daß eine erhebliche Verschiebung im Alter der Patienten zu Lasten der Kinder unter 2 Jahren eintrat — nämlich von 29,6 auf 16,7%) —, und daß die Letalität der letzteren eher eine Verminderung aufweist (anstatt 24,1—20,5%), so geht hervor, daß im Vergleich zu den Jahren 1920—1925 die Letalität sehr bedeutend herabsinken hätte müssen. Dies war aber nicht der Fall, *da die Letalität der Rachen-Di. von 5,3 auf 9,4% stieg, in 1926—1927 betrug sie sogar 11,7%,* die Sterblichkeit der Kinder über 2 Jahre erhebt sich von *7* auf *11,8%,* das Verhältnis zwischen den verstorbenen Kindern unter bzw. über 2 Jahren verschiebt sich von *3:2* zu *1:3.* Stellen wir des weiteren fest, daß wir in den 3 Jahren (1926—1928) *39 Kinder an den Folgen der durch die Rachen-Di. bedingten Intoxikation zugrunde gehen sahen, und daß hiervon 35 Fälle ausgesprochen als maligne Di. zu betrachten waren,* so ergibt sich ein scharfer Kontrast zu den früheren Jahren, als wir durchschnittlich in je 2 Jahren einmal eine maligne Di. zu Gesicht bekamen.

Bezüglich der Frage, wie diese Häufung maligner Fälle zu erklären sei, und was dieselbe von der einfachen Rachen-Di. eigentlich unterscheide, konnte bis jetzt keine einheitliche Auffassung erzielt werden. Schon in einem in 1927 gehaltenen Vortrag gab ich der Meinung Ausdruck, daß *die Änderung im Charakter der Di. in erster Linie auf eine Zunahme des Toxinbildungsvermögens der Di.-Bazillen im lebenden Organismus zurückzuführen sei, die Rolle der Strept.-Mischinfekte bezeichnete ich hingegen als eine sekundäre, weniger wesentliche, und wies darauf hin, daß eine Abnahme der Wirksamkeit der Sera, eine Veränderung der menschlichen Konstitution unwahrscheinlich sei.* Die eingehendere Bearbeitung des Materiales der letzten 3 Jahre und der Vergleich desselben mit den Verhältnissen der 90er Jahre bestärkte uns noch mehr in unserer ursprünglichen Auffassung.

Unzweifelhaft bildeten das Gros auch der in den letzten Jahren beobachteten Rachen-Di. leichte bzw. mittelschwere, auf Serum prompt heilende Fälle. Mit Recht scheint man daher die Ursache der Malignität der von dem gewöhnlichen Typus abweichenden Fälle in einem zu der Di. sich gesellendem „*et-*

was" *(Heim)* zu suchen. Rachen-Di., die trotz rechtzeitiger, energischer Serumtherapie zum Exitus führten, kamen sporadisch überall und zu jeder Zeit vor, sie sind in der Literatur unter der Bezeichnung *septische Di.* (*Monti, Baginsky, Roux*), *Di. gravissima* (*Heubner, Escherich-Behring*), *Di. phlegmonosa* (*Rauchfuß*), neuerdings als *maligne Di.* wohlbekannt. Wenn gegenwärtig die Malignität dieser Fälle seitens *Meyer, Finkelstein* und *Königsberger, Dold, Canon* usw. auf Mischinfekte mit Streptokokken zurückgeführt wird, *Bókay, Friedemann, Deicher* und *Agulnik, Bézi, Kalocsay, Schmidt, Stöltzner* usw. aber gegenüber dieser Auffassung sich mehr oder minder ablehnend verhalten, so hat sich jene Diskussion erneuert, die schon in den 90er Jahren begonnen hatte, und in welcher Diskussion *Löffler, Roux, Sevestre* und *Martin, Prodden* usw. die Bedeutung der Strept. hervorhuben, *Escherich, Heubner, Dungern, Marfan, Genersich* usw. hingegen keinen Zusammenhang zwischen positivem Strept.-Befund und klinischem Verlauf vermerken konnten.

Bakteriologische Untersuchungen können u. E. diese Frage nicht klären. Die Untersuchung des Rachensekretes besagt nichts, denn wie dies auch aus unseren eigenen Untersuchungen (*30 Fälle*) hervorgeht, *wachsen bei unmittelbarer Abimpfung auf die Blutagarplatte auch aus dem Rachen der leichtesten Fälle sehr häufig in großer Zahl Kolonien von häm. Strept.* Bei der Beurteilung der positiven Befunde in den Organen und im Blut der verstorbenen Fälle muß hingegen die Möglichkeit der agonalen bzw. postmortalen Einwanderung berücksichtigt werden. Bei der Beurteilung der Pathogenese der malignen Di. möchten wir das größte Gewicht auf die aus den epidemiologischen und klinischen Beobachtungen sich ergebenden logischen Schlüsse legen und besonders die folgenden Momente hervorheben.

1. *Zwischen Strept.-Infekten und der malignen Di. lassen sich Zusammenhänge nicht einmal in dem Ausmaß nachweisen wie z. B. zwischen Krupp und Morbillen.* Niemand wird behaupten wollen, daß zwischen dem sporadischen oder dem gehäuften Auftreten von maligner Di. und den Strept.-Krankheiten ein Konnex bestehe, daß z. B. Erysipel, Phlegmone, Sepsis eine erhöhte Disposition für maligne Di. schaffen. Scharlach- und Di.-Epidemien beeinflussen sich kaum, treten Sc. und Di. bei demselben Individuum *gleichzeitig* auf (echte Scharlach-Di.), so wird das Krankheitsbild in erster Linie vom Scharlach

beherrscht, bekommt hingegen ein Scharlachrekonvaleszent nachträglich eine Di., so ist bekanntlich der Verlauf derselben in der Regel ein sehr milder. Auch in den letzten Jahren konnten wir nur beobachten, daß die Zahl der Hausinfekte bei unseren Scharlach-Patienten zunahm; mit Ausnahme von 2 mittelschweren Kruppfällen handelte es sich stets um ganz leichte Rachen- oder Nasen-Di., es kam kein einziger Fall von maligner Di. vor, und dem leichten Charakter des jetzigen Scharlachs gemäß, sahen wir keinen Fall von Scharlach-Di. *Jener Annahme, daß in Anwesenheit von Strept. die Virulenz der Di.-Bazillen im menschlichen Rachen zunehme* (*Hilbert, Goldscheider, Fränkel, Blumenau* usw.), *können wir trotz entsprechender Nährbodenbefunde nicht beitreten.* Es bliebe aber noch jene Möglichkeit übrig, daß die Di. den Strept. das Tor öffne, und daß der durch das Di.-Gift geschädigte Organismus den Strept. gegenüber machtlos wäre. Mit dieser Supposition stimmt jene Beobachtung überein, daß *ein sich zu Di. nachträglich gesellender Scharlach oft einen sehr schweren Charakter besitzt* (*Szontagh*), doch dürfen bei der Würdigung der Bedeutung dieses sekundären Strept.-Infektes folgende Umstände nicht außer acht gelassen werden. Weder bei jenen Fällen, wo trotz rascher Anwendung von Serum der lokale Prozeß nicht still steht und bald der Exitus eintritt, noch bei jenen Fällen, wo nach Besserung oder Heilung des Primäraffektes Kreislaufinsuffizienz, Lähmungen usw. zum Tode führen, sehen wir nie die wirklich charakteristischen Symptome einer Sepsis, es fehlt der Schüttelfrost, das intermittierende Fieber, es treten keine als hämatogene oder lymphogene Metastasen auffaßbare Eiterungen auf, auch das Blutbild entspricht nicht einer Sepsis (oft Monozytose), im Gegenteil, zwischen dem klinischen Bild und dem Sektionsbefund maligner und vernachlässigter Fälle bestehen keine Unterschiede, *nur in der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes, in der Zeit, die zur Entwicklung des schweren Krankheitsbildes notwendig ist, läßt sich ein gewaltiger Unterschied feststellen.* Nebst diesem schon durch das scharfe Auge *Heubners* bzw. *Marfans* ergriffenen, neuerdings seitens *Friedemann* und *Deicher* betonten Arguments möchten wir die Aufmerksamkeit auf jene in der Literatur sozusagen gar nicht beachtete Tatsache lenken, *daß nicht die Pseudomembran, sondern gerade die bei den schweren Rachen-Di. auftretende ödematöse Schwellung und hämorrhagische Nekrose den im Tierversuch am Ort der Toxininjektion, somit der inten-*

sivsten Toxinwirkung entsprechenden Veränderungen entspricht, und daß hämorrhagische Erscheinungen zum Bild der experimentellen Di.-Intoxikation gehören (z. B. Nebennierenblutung). Es braucht daher weder zur Erklärung der Rachenveränderungen bei maligner Di., noch zur Erklärung der Hautblutungen außer dem Di.-Gift keine „materia peccans" herangezogen zu werden; *wir sind sogar der Ansicht, daß gerade die ödematöse Schwellung und die hämorrhagische Nekrose eine intensive Di.-Toxinwirkung im Gebiet des Primäraffektes bedeuten.* Doch wollen wir nicht bezweifeln, daß in den durch das Di.-Gift besonders geschädigten Geweben zufällig im Rachen befindliche pathogene Keime sich ansiedeln können, so daß ulzeröse und gangränöse Prozesse entstehen, die die Heilung der lokalen Veränderungen verlangsamen oder verhindern, und daß diese Keime Otitiden, Lymphadenitiden hervorrufen können. *Betonen möchten wir, daß nach unserer Auffassung das Auftreten einer malignen Rachen-Di. von dem Vorhandensein eines Strept.-Infekts vollkommen unabhängig ist, sondern die Folge einer Diskrepanz zwischen der Toxizität der Di-Bazillen und der Widerstandskraft des betreffenden Organismus sei, und daß auf den Ausgang der malignen Di. die sekundäre Infektion, im Gegensatz zum Krupp, meistens keinen wesentlichen Einfluß ausübt.*

2. Nehmen wir daher an, daß das Wesen der malignen Di. in der intensiven und raschen Vergiftung mit Di.-Toxin (T.) zu suchen sei, so können wir auch die Ursache des Todes nicht in der Unwirksamkeit der Sera auf den Mischinfekt erblicken. Doch taucht die Frage auf, *ob der antitoxische Effekt der Heilsera im Verhältnis zu früheren Jahren eine Einbuße erlitten hat?* Es ist schon wiederholt darauf hingewiesen worden, daß die Toxine verschiedener Di.-Stämme vollkommen identisch sind, daß die Sera das Toxin der aus den *jetzigen malignen Fällen* gezüchteten Stämme im Tierversuch genau so neutralisieren (*Schmidt*), wie das Toxin der zur Serumgewinnung verwendeten *alten Laboratoriumsstämme,* und daß die Annahme einer geringeren Avidität der hochwertigen Sera nicht hinlänglich experimentell begründet ist. Desgleichen ist eine Änderung der Frankfurter Standardeinheit kaum denkbar. Unsere eigenen, an anderer Stelle eingehend zur Veröffentlichung gelangenden, an Menschen ausgeführten Versuche zeigten ebenfalls, daß zwischen nativen und konzentrierten Seren, dem Gift von frisch gezüchteten und alten Laboratori-

Tabelle I.

<table>
<tr><th rowspan="2">Jahr</th><th rowspan="2">Zahl aller Rachen- und Kehlkopf-Diphtherien</th><th rowspan="2">Ge-storben</th><th colspan="3">Unter den Kranken waren</th><th rowspan="2">Anteil der genuinen Larynx-Di. am gesamten Krupp-material
%</th><th colspan="3">Unter den Verstorbenen waren</th><th colspan="4">Letalität bei den einzelnen Krankheitsformen</th></tr>
<tr><th>Di. faucium
%</th><th>Di. fauc. et laryngis
%</th><th>Di. laryngis
%</th><th>Di. faucium
%</th><th>Di. fauc. et laryngis
%</th><th>Di. laryngis
%</th><th>Di. faucium
%</th><th>Di. fauc. et laryngis
%</th><th>Di. laryngis
%</th><th>Ge-samter Krupp
%</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1895 bis 1897</td><td rowspan="2">552</td><td rowspan="2">160 (29 %)</td><td rowspan="2">52,2</td><td>39,5</td><td>8,3</td><td rowspan="2">17,4</td><td rowspan="2">32,5</td><td>61,9</td><td>5,6</td><td rowspan="2">18,1</td><td rowspan="2">45,9</td><td rowspan="2">19,6</td><td rowspan="2">40,9</td></tr>
<tr><td colspan="2">47,8</td><td colspan="2">67,5</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1920 bis 1925</td><td rowspan="2">494</td><td rowspan="2">53 (10,8 %)</td><td rowspan="2">69</td><td>17</td><td>14</td><td rowspan="2">45,7</td><td rowspan="2">34</td><td>41,5</td><td>24,5</td><td rowspan="2">5,3</td><td rowspan="2">26,1</td><td rowspan="2">18,6</td><td rowspan="2">22,8</td></tr>
<tr><td colspan="2">31</td><td colspan="2">66</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1926 bis 1928</td><td rowspan="2">441</td><td rowspan="2">52 (11,8 %)</td><td rowspan="2">81,9</td><td>8,8</td><td>9,3</td><td rowspan="2">51,2</td><td rowspan="2">65,4</td><td>17,3</td><td>17,3</td><td rowspan="2">9,4</td><td rowspan="2">23,1</td><td rowspan="2">21,9</td><td rowspan="2">22,5</td></tr>
<tr><td colspan="2">18,1</td><td colspan="2">34,6</td></tr>
</table>

umsstämmen keine wesentliche Differenz bezüglich der Wirksamkeit der Sera nachweisbar ist. Bei diesen Untersuchungen bildete die Beeinflussung der *Schick-Reaktion* den Maßstab, eine richtige Antwort auf die Frage, ob gegenwärtig trotz der jetzt üblichen großen Dosen die Resultate tatsächlich schlechtere sind, als wie in den ersten Jahren der Serumtherapie, zur Zeit der kleinen Dosen, können wir nur durch einen genauen Vergleich der klinischen Daten erhalten.

In der Tabelle Nr. 1 vergleichen wir an Hand des Materiales des Budapester Stefanie - Kinderspitales die Perioden 1895—1897, 1920—1925 und 1926—1928 in der Weise, daß wir drei Hauptgruppen gegenüberstellen, und zwar die Rachen-Di., die Rachen-plus-Kehlkopf-Di., und die genuine Kehlkopf-Di.; die mit Nasen-Di. verknüpften Fälle reihten wir in die genannten drei Gruppen ein, die sonstigen Fälle (Haut usw.) ließen wir außer Beachtung. In 1895—1897 bekamen bei uns die Kranken 600—4200 I.E., durchschnittlich 2000 I.E. Die *Rachen-Di.* bildete die *eine Hälfte, der Krupp die andere Hälfte* des Materiales, *bei vier Fünftel aller Kruppfälle war auch eine manifeste Rachen-Di. vorhanden.* Die Gesamtletalität betrug *29*%, die gesamte Kruppletalität *40,9*%, die Letalität der Rachen-Di. *18,1*%, der Rachen-plus-Larynx-Di. *45,9*%. Aus den Krankenbüchern und Sektionsprotokollen geht hervor, daß *unter den Verstorbenen die Rachen-Di. verhältnismäßig schwach vertreten ist,* denn sie figuriert unter denselben nur mit *32,5*%, *am stärksten beteiligt ist die Rachen-plus-Kehlkopf-Di.,* die zwar bloß *39,5*% des Krankenmaterials bildete, aber infolge der hohen Letalität entfielen *61,9*% aller Verstorbenen auf diese Krankheitsform.

Aus den Sektionsbefunden kann ganz klar festgestellt werden, daß die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle an den Folgen des Krupps, und zwar teils wegen Croup descendens, teils an Kehlkopfnekrose, perilaryngealem Abszeß *zugrunde ging. In der Periode 1920—1925 kamen doppelt so viel Rachen-Di. als wie Kruppfälle vor,* fast die Hälfte aller Kruppkranken sind genuine Larynx-Di.; die Gesamt-Di.-Let. betrug *10,3*%, die Krupplet. *22,8*%. *Bezüglich der Jahre 1926—1928 sei hervorgehoben, daß sowohl im Krankenmaterial, wie unter den Verstorbenen die Rachen-Di. dominiert (81,9 bzw. 65,4*%). Dies bedeutet einen krassen Unterschied nicht nur gegenüber den Jahren 1920—1925, sondern besonders gegenüber den Verhältnissen in den 90er Jahren. *51,2*% aller Kruppfälle sind genuine

Larynx-Di., die Let. des primären und des sekundären Krupp ist gleich hoch. *Die Let. der Rachen-Di. ist doppelt so hoch, als wie in 1920—1925, aber doch nur halb so hoch, als wie in 1895—1897.* Schon der Umstand, daß in 1895—1897 die Let. sowohl der Rachen-Di. wie der Rachen-plus-Kehlkopf-Di. zweimal so hoch war als wie in 1926—1928, spricht dagegen, daß wir die jetzige Häufung letal endender Fälle auf eine geringere Wirksamkeit der Sera beziehen sollen. Auch sehen wir eine Zunahme der absoluten Zahl der Erkrankungen an Rachen-Di., es hat auch die Häufigkeit der Heimkehrfälle und der multiplen familiären Erkrankungen etwas zugenommen. Während in früheren Jahren die Rachen-Di. als Hausinfekt kaum eine Rolle gespielt hat, kommt sie jetzt ziemlich häufig vor und bringt unsere Patienten nicht selten in ernste Lebensgefahr. Es gelangten auch Fälle zur Beobachtung, bei denen wir die Di. sozusagen vom ersten Moment an vor Augen hatten, und bei diesen konnten wir beobachten, daß aus dem am ersten Tag als follikuläre Tonsillitis imponierenden Bild innerhalb 24 Stunden sich der komplette lokale und allgemeine Symptomenkomplex der malignen Di. entwickelt hatte, ja bei 3 Fällen konnten wir nicht einmal den letalen Ausgang verhindern, schon am 2. Krankheitstage kamen wir mit dem Serum zu spät. Eben wegen diesen Fällen erscheint uns auch bei den von auswärts im schweren Zustand aufgenommenen Kranken die ein Kranksein von nur 1—2 Tagen zugebende Anamnese als glaubwürdig. Es handelt sich daher nicht so sehr darum, daß bei solchen Fällen, wo wir zur Zeit der Serum-Injektion eine Heilung erwarten dürfen, der erhoffte Erfolg ausbleibt, sondern *die Malignität der Erkrankung wird manifest, bevor es zu einem therapeutischen Eingriff hat kommen können.* Aus alldem geht hervor, *daß mittels der Annahme einer verminderten Wirksamkeit der Sera eine ganze Reihe von Tatsachen gar nicht erklärt werden kann. Kalocsay* hat an Hand des großen Materiales des Budapester Epidemiespitales der Jahre 1916—1927 in sehr überzeugender Weise den Beweis geliefert, daß die bessere Wirkung kleinerer Serumdosen in früheren Jahren nur eine scheinbare war, denn falls man die Fälle nach der Schwere des Krankheitsbildes gruppiert und den Zeitpunkt des Beginnes der Serumbehandlung ebenfalls berücksichtigt, so führt innerhalb der einzelnen Gruppen die Erhöhung der Serumdosis zu einer erheblichen Verminderung der Letalität. Z. B. in der Gruppe der Fälle mit toxischen Allgemeinerscheinungen und

auf die Tonsillen sich beschränkenden Lokalerscheinungen betrug die Letalität bei Verwendung von 4000—6000 I.E. *36,5%*, bei 40000—60000 I.E. *11,6%*, bei den auf den Gaumen sich erstreckenden Erkrankungen *75,9%* bei den mit 6000—10000 I.E. geimpften Fällen, *45%* bei den mit 60000—100000 I.E. gespritzten. Eine Wiederholung dieser Zusammenstellung an unserem viel kleineren Material erschien uns als überflüssig, hingegen möchten wir mit folgenden Daten unsere Erfahrungen bezüglich der malignen Di. bekanntgeben.

Von den am 1.—5. Krankheitstag geimpften Rachen- bzw. Rachen-plus-Nasen-Di.

starben in 1920/25 2,0%, in 1926/28 10,2%,
von den am 6. bis 14. Tag geimpften „ „ 1920/25 11,1%, „ 1926/28 15,8%.

Von den angeblich am 1. Krankheitstag geimpften 6 Kranken starb auch in 1926—1928 kein einziger Fall. Von den Verstorbenen hatten am 2. Tag Serum bekommen 8, am 3. Tag 11, am 4. Tag 9, am 5. Tag 7, am 6.—8. Tag 3 Fälle, am 9.—14. Tag 1 Fall. Insgesamt konnten wir in den Jahren 1926—1928 *83* Fälle von maligner Di. beobachten. *Unter den Begriff der malignen Di. reihten wir all jene Fälle, bei denen schon innerhalb der ersten 5 Krankheitstage der Charakter* (also nicht einfach die Ausdehnung) der *Rachenveränderungen, Schwellung der Halslymphdrüsen, Störungen der Zirkulation oder Auftreten der Nephrose bzw. von Lähmungen die rapide Entwicklung der Intoxikation anzeigten. Königsberger* hebt hervor, daß ohne Zeichen einer ausgesprochenen Nierenschädigung nicht von einer toxischen Di. gesprochen werden darf. Unsere 83 Fälle verhielten sich in dieser Hinsicht folgendermaßen:

		geheilt	gestorben
Maligne Rachenveränderungen, Urinbefund: ausgesprochene Nephrose	46,	geheilt 13,	gestorben 33.
Maligne Rachenveränderungen, Urinbefund: mäßige Albuminurie	14,	„ 14,	„ 0.
Maligne Rachenveränderungen, Urin frei	11,	„ 11,	„ 0.
Rachenveränderungen ohne malignen Charakter, Urinbefund: ausgesprochene Nephrose	12,	„ 10,	„ 2.

Der Nephrose kommt daher entschieden eine große prognostische Bedeutung zu, nicht weil sie etwa eine Insuffizienz der Nierentätigkeit zur Folge hätte, sondern sie weist einfach eine intensive allgemeine Intoxikation mit Di.-Gift nach. Wir sind aber der Ansicht, daß auch die 25 Fälle mit malignen Rachenveränderungen ohne nephrotischen Urinbefund unter

den Begriff der malignen Di. fallen, denn jene Gruppe, bei der ohne typischen Rachenbefund rasch die Nephrose auftrat, unterstützt eben die Annahme *Königsbergers*, daß die Symptome der lokalen und der allgemeinen Toxinwirkung nicht immer parallel erscheinen müssen; in der erwähnten Gruppe kamen unter 12 Fällen 2 Todesfälle und 4 weitere Fälle mit Lähmungen vor. Mit *Königsberger* stimmen wir in der Hinsicht überein, daß die auffallend günstige Letalität (18—24%) einzelner Autoren (*Bie*) teilweise auf das Einbeziehen der mit ausgebreiteten, aber nicht malignen lokalen Veränderungen einhergehenden Fälle zurückzuführen sei. In unserem Material betrug die Letalität der unsererseits als maligne Di. aufgefaßten Fälle *42*%, sicherlich eine hohe Zahl, die aber doch soviel bedeutet, daß es uns innerhalb 3 Jahren gelungen ist, 48 sehr schwere Rachen-Di. zu heilen.

Mit wenigen Ausnahmen entsprachen bei den malignen Fällen die lokalen Veränderungen einem der seitens *Friedemann* schon in 1922 beschriebenen zwei Haupttypen, dem *ödematösen* bzw. dem *hämorrhagisch-nekrotischen* Typ. Die ödematöse Form ist die häufigere, prognostisch etwas günstigere. Von den *35* an maligner Di. verstorbenen Kranken gehörten *20* zum ödematösen, *13* zum hämorrhagisch-nekrotischen Typ, bei 2 Fällen entsprachen die Rachenveränderungen einer einfachen mittelschweren Di. Bedauernswerterweise ist das für die maligne Di. charakteristische Bild in weiteren ärztlichen Kreisen noch immer nicht hinlänglich gut bekannt, so daß wir uns veranlaßt sehen, dasselbe teils nach der Beschreibung von *Friedemann*, teils auf Grund eigener Beobachtung eingehender darzustellen. Bei der *ödematösen Form* sind die Tonsillen und der weiche Gaumen geschwollen, die Schwellung ist oft eine asymmetrische, so daß die eine Tonsille oder deren Umgebung scheinbar eine Hervorhebung aufweist. Die Pseudomembranen sind manchmal auffallend schwach entwickelt, beschränken sich auf einen Teil der Tonsillen oder auf die Rachenrückwand, und werden in diesem Fall durch den geschwollenen Gaumen fast ganz verdeckt. In anderen Fällen sind nebst der Schwellung ausgedehnte und dicke sulzige Pseudomembranen sichtbar; diese sind ebenfalls stets ödematös durchtränkt, haben verschwommene Grenzen, oft eine grünlichweiße an Rahm erinnernde Farbe; besonders wichtig ist, daß die Belege die Rachengebilde nicht gleichmäßig bedecken, sondern sie bilden von den Tonsillen ausgehende, gegen den Gaumen hinstrebende insel- und

halbinselförmige Konfigurationen, so daß trotz ausgedehnten Belegen stark vorwölbende Tonsillen bzw. Gaumenpartien freibleiben können. Dieses Bild verursacht nicht selten katastrophale Verwechslungen mit tonsillärem oder peritonsillärem Abszeß, wir sahen mehrmals, daß solche Fälle außerhalb des Spitales inzidiert wurden. Der Abszeß ist in der Regel halbseitig, bei der eben beschriebenen Form der Di. hingegen sehen wir die Veränderungen beiderseitig, wenn auch nicht in gleicher Intensität. Für Di. charakteristisch sind ferner: 1. Der *ausgedehnte hochrote entzündliche* Hof; die Membran ist, selbst wenn sie geringfügig ist, von den über tonsillären Abszessen mitunter wahrnehmbaren ohne Substanzverlust von der Grundlage abziehbaren dünnen Auflagerungen leicht zu unterscheiden. 2. *Das mächtige Lymphdrüsenpaquette im Kieferwinkel.* Es handelt sich nicht um eine einfache Lymphadenitis, sondern auch die Umgebung der Lymphdrüse ist ödematös geschwollen (*Periadenitis*), bei den schwereren Fällen kann das Ödem sich bis zum Schlüsselbein erstrecken. Der in dieser Weise entstehende Tumor kann durch seine unscharfen Grenzen, seine Größe von den die Abszesse begleitenden haselnuß-, hühnereigroßen, umschriebenen Lymphdrüsenschwellungen gut differenziert werden. Die im Falle eines Abszesses in der Regel sehr deutliche Mundsperre fehlt meistens bei Di. 3. Der Di.-Patient ist meist sehr hinfällig, das Gesicht ist sehr blaß, der Puls ist oft arrhythmisch, leicht unterdrückbar, es besteht entweder eine Tachykardie oder aber eine Bradykardie, im Urin ist massenhaft Eiweiß vorhanden, aus dem Mund entströmt ein süßlich fader Geruch.

Bei der *hämorrhagisch-nekrotischen* Form haben die Rachenveränderungen eine strenger umschriebene Gestalt, eine schärfere Begrenzung. Doch schon am ersten Tag, zu welchem Zeitpunkt bloß eine 1—2 cm Durchmesser besitzende, sich auf die Tonsillen beschränkende runde oder ovale Pseudomembran sichtbar ist, verraten die schmutzig rötlichbraune Farbe, die Dicke der Membran, die Blutungsbereitschaft der Rachenschleimhaut, der an Kadaver erinnernde Geruch, die sehr rasch hochgradige Schwellung der Halslymphdrüse sowie die hochgradige Albuminurie bzw. die bei einzelnen Fällen sich durch den ätzenden Ausfluß verratende Nasen-Di. den bösartigen Charakter der Erkrankung. Der Radius der durch die Symptome der hämorrhagischen Nekrose gekennzeichneten Pseudomembran nimmt rapid zu, sie erstreckt sich bald auf den

Gaumen und auf die Rachenrückwand, es treten Petechien der Haut auf; tritt nicht bald der Tod ein, so bleiben an Stelle der zerfallenden Gewebe im Rachen tiefe Ulzerationen zurück. Mehrmals sahen wir, daß der Prozeß ursprünglich dem ödematösen Typ entsprach und erst nachträglich entwickelte sich die hämorrhagische Nekrose. Gleichzeitige Nasen-Di. konnten wir bei ungefähr *25*% der malignen Fälle konstatieren, d. h. erheblich seltener als wie in den 90er Jahren (*Bókay*), und eher bei der nekrotischen als wie bei der ödematösen Form. Kruppsymptome waren bei den an maligner Di. verstorbenen Kranken nur bei 6 Fällen vorhanden, 5mal bestand eine einfache Heiserkeit, nur bei einem einzigen Fall trat eine ausgesprochene Stenose ein. In unserer früheren Mitteilung erörterten wir die Tatsache, daß *selbst bei den allerschwersten genuinen Larynx-Di. sehr selten die Symptome der Di.-Toxin-Vergiftung auftreten,* andererseits besteht die Beobachtung zu Recht, daß im Anschluß an schwere toxische Di. auffallend selten ein Krupp auftritt (*Marfan, Hamburger* usw.)

Bezüglich des klinischen Verlaufs können wir die letal endenden Fälle in folgende Gruppen einreihen. 1. Gruppe: Exitus letalis gegen Ende der 1. Woche, frühestens am 4., häufiger am 7.—9. Tag, *bei noch unverändertem oder wenig gebessertem Rachenbefund,* Herztätigkeit arrhythmisch, Frequenz eher beschleunigt, der Kranke *kollabiert,* bevor noch ausgesprochene Bradykardie, Herzdilatation, Leberschwellung, Lähmungen aufgetreten wären. Fast die Hälfte aller Fälle, nämlich *17,* gehörten zu dieser Gruppe. 2. Gruppe: Die lokalen Rachenveränderungen *heilen* (8 Fälle) oder *bessern* sich zumindest sehr wesentlich, aber es treten schon vor oder gleichzeitig mit dem Heilen des Primäraffektes die Zeichen der schweren Kreislaufschädigung (Tachy- oder Bradykardie, Dilatation, Zyanose oder auffallende Blässe, Dyspnoe, Leberschwellung) auf, der Kranke geht im Laufe der *2.—3. Woche* zugrunde. Von den *13* hierher gehörenden Fällen wiesen 3 Fälle ausgesprochene Dilatation und Palatumlähmung auf, bei 6 Fällen war Dilatation ohne Palatumlähmung vorhanden, bei 4 Fällen entwickelte sich die Gaumenlähmung, eine Dilatation des Herzens war aber klinisch nicht nachweisbar. 3. Gruppe: *Primäraffekt heilte vollkommen aus,* im akuten Stadium fehlten überhaupt toxische Erscheinungen (1 Fall) oder aber sie gingen wieder zurück (3 Fälle), in der *Rekonvaleszenz* trat im Laufe der 3. Woche der *Spätherztod* ein, und zwar bei einem Fall plötzlich, bei den

übrigen 3 Fällen nach einige Tage währender Herzschwäche. Schließlich verloren wir 1 Fall trotz Besserung der Herzsymptome und der Lähmungen infolge der in der 4. Woche auftretenden Pneumonie. Eiterung der Halslymphdrüsen war bei 3 Fällen vorhanden, eine echte Sepsis haben wir aber niemals gesehen.

Schon *Schick* hatte die Aufmerksamkeit dahin gelenkt, daß die Fälle der 1. Gruppe ihre Analogie in jenen Tierversuchen finden, bei denen wir dem Meerschweinchen die Dosis let. minim. (D. l. m.) oder deren Multiplum einspritzen, nachträgliche Serum-Injektionen nützen nichts, das Tier geht in der Regel am 4.—5. Tag zugrunde, die Ursache des Todes bildet in erster Linie die Lähmung der Vasomotoren. Die 2. und 3. Gruppe hat ihr Analogon in der Injektion einer die D. l. m. nicht erreichenden Toxinmenge oder eines ganz unvollkommen neutralisierten T.-AT.-Gemisches; bei dieser Versuchsordnung zeigen sich bei den einzelnen Tieren erhebliche individuelle Unterschiede, häufig, aber nicht immer treten Lähmungen auf, es entwickelt sich eine Kachexie, ein Teil der Tiere geht nach 1—4 Wochen ein, andere wieder heilen. Auffallenderweise fehlten bei ungefähr 75% unserer geheilten Kranken motorische Lähmungen. In den ersten Jahren der Serum-Therapie konnte ein gehäuftes Auftreten von Lähmungen vermerkt werden, mit Recht wurde dies damals dahin gedeutet (*Bókay*), daß dies zugunsten des Serums gebucht werden darf, diese, Lähmungen aufweisenden, aber heilenden Kranken wären in der Vorserumperiode gestorben, bevor Lähmungen sich noch überhaupt entwickeln hätten können. Es könnte nun der Gedanke naheliegen, daß jetzt dank der mächtigen Erhöhung der Serumdosen auch die Lähmungen verursachende, langsam wirkende und langsam neutralisierbare Komponente des Di.-Gifts, das „Toxon" bei den mit der nicht unbedingt tötenden Toxinmenge vergifteten Patienten rechtzeitig neutralisiert wird. Vergleichen wir jedoch unsere Erfahrungen mit den Beobachtungen *Königsbergers,* so können trotz mehrfach gleichsinniger Beobachtungen (*Königsberger* sah niemals, wir bei einem einzigen Fall plötzlichen Herztod ohne Vorboten), gewisse Unterschiede auffallen. *Königsberger* sah ziemlich häufig Lähmungen, und hebt besonders die nach der 3. Woche, oft erst in der 6.—7. Woche erscheinenden, häufig letal endenden Atmungslähmungen und Hemiplegien hervor. In unserem Material kamen derartige späte Komplikationen niemals zur

Beobachtung, wir können eher sagen, daß die das akute Stadium überlebenden Fälle eine auffallend glatte weitere Rekonvaleszenz aufwiesen.

Wir sind der Ansicht, daß die zeitlichen Schwankungen im Charakter der Diphtherie im engsten Zusammenhang mit jener Erscheinung stehen, die man *Genius epidemicus* zu nennen pflegt, deren Wesen aber erst in der letzten Zeit sich einigermaßen zu klären beginnt. Bei den Änderungen des Genius epidemicus dürften zwei Faktoren eine Rolle spielen: a) *die aus endogenen Ursachen eintretenden periodischen Schwankungen der pathogenen Fähigkeiten der Mikroorganismen* und b) *die meist infolge exogener Ursachen entstehenden Schwankungen der Disposition der Menschen.* Bei der Di. möchten wir den ersteren Faktor als den wichtigeren betrachten, und glauben wir die Rolle desselben uns folgendermaßen vorstellen zu dürfen.

Bei den Di.-Bazillen kommen eigentlich zweierlei pathogene Wirkungen zum Ausdruck, und zwar einerseits die Pseudomembranbildung, die möglicherweise einen direkt bakteriell bedingten, infektiösen Prozeß darstellt (siehe Mitteilung 1), *und andererseits die eigentliche Intoxikation.* Erstere gelangt am stärksten bei der schweren, ausgedehnten Kehlkopf-Di., letztere am intensivsten bei der malignen Rachen- bzw. Rachen-plus-Nasen-Di. zur Geltung. Beide pathogenen Eigenschaften sind größeren säkularen und kleineren periodischen Schwankungen unterworfen. Derartige, bei zahlreichen Individuen derselben Rasse in gleichem Zeitpunkt eintretende Änderungen können auch bei anderen Infektionskrankheiten verursachenden Keimen angenommen werden, doch treten diese bei den Di.-Bazillen in besonders prägnanter Weise auf. Die Ursachen der Schwankungen sind unbekannt, u. E. handelt es sich um eine Äußerung des allgemeinen Naturgesetzes der „*Periodizität*" (*Szontagh*), also um eine Erscheinung, die durch äußere Einwirkungen kaum beeinflußt wird. Es gab Perioden, in welchen allem Anschein nach beide pathogenen Fähigkeiten auf ein auffallend niedriges Niveau herabsanken. In solchen Zeiten kamen *oberschwellige, manifeste* Erkrankungen sozusagen gar nicht vor, die Menschen erwarben fast ohne Ausnahme die Immunität gegenüber der Di. im Wege *stummer, unterschwelliger* Infekte oder atypischer, abortiver Erkrankungen; die Kenntnisse über die Di. gerieten ganz in Vergessenheit. Mit Recht meint *Degkwitz*, daß falls die Di.-Bazillen ganz verschwunden wären, so hätten

mangels der immunisierenden Kontakte zu Beginn der neuerlichen Epidemien massenhaft Erwachsene erkranken müssen. Doch war dies nicht der Fall; die Di. befiel stets hauptsächlich das Kindesalter, die Mehrzahl der Erwachsenen hatte daher auch in der epidemiefreien Zeit eine Immunität erworben. Die Schwankungen der pathogenen Eigenschaften der Di.-Bazillen traten in verschiedenen Ländern nicht immer gleichzeitig ein (z. B. in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts war die Di. in Paris schon eine häufige Krankheit, in Wien hingegen war sie unbekannt), und was besonders interessant ist, die Schwankungen der beiden pathogenen Eigenschaften verliefen nicht immer parallel. In der Mitte des 19. Jahrhunderts kamen an vielen Orten Deutschlands Di.-Erkrankungen ausschließlich in Gestalt der heutigen Bräune, d. h. des sporadischen genuinen Krupps vor; Rachen-Di. war hingegen ganz unbekannt. In dieser Zeit war die Toxizität der Di.-Bazillen eine ganz minimale, die Infektiosität (Pseudomembranbildung) war aber ebenfalls noch eine mäßige. Damals wurden Kruppkranke in der Regel in den chirurgischen Abteilungen untergebracht. Hausinfekte waren ziemlich selten, da für die dort liegenden, zum guten Teil erwachsenen Kranken nebst der durch eventuell vorhergehende, stumme Infekte erworbenen Immunität die äußerst niedrige Toxizität, mäßige Infektiosität und mit zunehmendem Alter sich verringernde Kruppdisposition, eine sehr günstige Konstellation bedeuteten. Im Laufe der 80er Jahre (mancherorts schon früher) nimmt die Virulenz in beiden Richtungen sehr erheblich zu, das Ende der 80er Jahre, der Anfang der 90er Jahre bilden eine Periode, in welcher verhältnismäßig wenig Individuen durch stumme Infekte die Immunität erwerben können, es steigt vielmehr die Zahl der manifesten Erkrankungen, *im Vordergrund steht die Larynx-Di., die Pseudomembranbildung*. Hierfür sprechen folgende Tatsachen: unsere Krankengeschichten und Sektionsprotokolle zeigen in ganz eindeutiger Weise, daß bei den mit Rachen-Di. verbundenen Kruppfällen die Folgen der Stenose und nicht die toxischen Erscheinungen den Tod herbeiführten; die durch das Überwiegen der Toxinbildung charakterisierten malignen Rachen-Di. waren *relativ* gar nicht so häufig wie jetzt; desgleichen waren im Gegensatz zu den jetzigen Verhältnissen die Rachen-plus-Nasen-Di. durch den Hang zur Bildung massenhafter, obturierender Pseudomembranen gekennzeichnet. Eben weil damals mehr die Pseudomembranbildung

und nicht die allgemeine Intoxikation im Vordergrund stand, konnten schon die damals üblichen geringen Serumdosen die Letalität sehr wesentlich beeinflussen. Sie erhöhten erheblich die Chancen der Heilung der einfachen Rachen-Di., bei der in dieser Periode auch ohne Serumbehandlung mehr der sekundär hinzutretende Krupp und nicht die Folgen der langen Toxinbildung die Hauptgefahr darstellten. Den Anteil des spezifischen Faktors an der Kruppsterblichkeit drückten schon die kleinen Dosen wesentlich herab, da die Pseudomembranbildung und deren unmittelbare Folgen, wie in der 1. Mitteilung ausgeführt wurde, auch durch nachträgliche Serum-Injektion verhältnismäßig leicht beeinflußt werden. In den hierauffolgenden Jahren zeigt die Virulenz der Di.-Bazillen, trotz einzelner Rückschläge eine deutliche Verminderung in der Richtung beider Faktoren. In der vorigen Mitteilung führten wir bereits aus, daß nicht nur die absolute Zahl sowohl der Rachen- wie der Kehlkopf-Di. eine Verminderung aufweist, sondern es ist eine entschiedene Abnahme der Fälle mit massenhafter Pseudomembranbildung und eine Abnahme des Anteils der Kruppfälle am Gesamtmaterial erkennbar. Auf die Abschwächung der Pseudomembranbildung möchten wir auch die Zunahme des Anteils des die Rachengebilde freilassenden genuinen Kehlkopfkrupps am gesamten Kruppmaterial zurückführen. Nur in der Kruppletalität konnte eine Verminderung infolge der Zunahme und bösartigeren Tendenz der unspezifischen, mehr grippösen Bronchopneumonien nicht festgestellt werden. In Budapest bilden die Jahre 1920—1925, besonders aber die Jahre 1922—1923, den Tiefpunkt, aus diesem erhebt sich seit 1926 ein Wellenberg, den die einseitig in die Richtung der Toxizität stark erhöhte Virulenz kennzeichnet, so daß eine erhebliche Zunahme der Zahl der Rachen-Di. und eine Häufung der malignen Fälle eintrat; bei diesen sind die gegenüber der gewöhnlichen Form der Rachen-Di. sowohl punkto Charakter der lokalen Veränderungen wie des klinischen Verlaufs bestehenden Unterschiede eben auf die rapide Toxinbildung zurückzuführen. Seit Einführung der Serumtherapie konnte eine derartige Häufung maligner Fälle seitens *Marfan* in Paris in den Jahren 1901 bis 1902 beobachtet werden, doch fiel *Marfan* auf, daß entgegen seinen sonstigen Beobachtungen nicht selten während dieser Epidemie die schwere Rachen-Di. mit ebenfalls schwerer Kehlkopf-Di. verknüpft erschien. Auf eine Häufung maligner Rachen-Di. dürfte auch der bösartige Charakter so mancher Di.-

Epidemie der Vorserumperiode (z. B. der durch *Trousseau* gleichfalls in Paris in 1846 beschriebenen) zurückzuführen sein.

Indem wir die Ursache der im Charakter der Di. auftretenden periodischen Schwankungen in erster Linie auf Änderungen in der Pathogenität der Di.-Bazillen zurückführen, geraten wir keineswegs in einen Gegensatz zu jener Erkenntnis, *wonach die Bazillen nicht die Ursache, sondern nur eine der Vorbedingungen der Infektionskrankheiten darstellen,* und daß die *manifeste Erkrankung bei der Di. nur eine Art der gelegentlich der Kollision zwischen Bazillen und Mensch vorkommenden Reaktionsmöglichkeiten bildet. Reiters* graphische Dar-

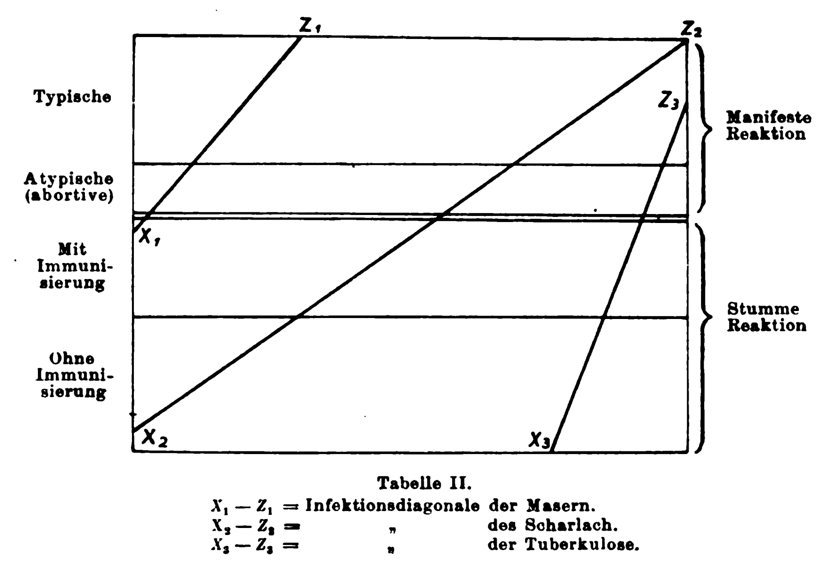


Tabelle II.
$X_1 - Z_1$ = Infektionsdiagonale der Masern.
$X_2 - Z_2$ = „ des Scharlach.
$X_3 - Z_3$ = „ der Tuberkulose.

stellung kann nach entsprechender Adaptation auch die bei der Di. obwaltenden besonderen Umstände gut versinnlichen. Die 2. Tabelle soll *Reiters* Graphikon in u. E. etwas verbesserter Form darstellen. Aus den Aufschriften können wir entnehmen, daß die Linie X_1—Z_1, die „Infektionsdiagonale" der Masern so verläuft, daß nahezu sämtliche Infekte in die Zone der manifesten, typischen Erkrankung fallende Reaktionen verursachen. Bei der Linie X_2—Z_2 ergibt etwa die Hälfte der Infekte eine manifeste Erkrankung, dies könnte den durchschnittlichen Verhältnissen bei dem Scharlach entsprechen. Die Linie X_3—Z_3 entspricht etwa der Infektionsdiagonale der Tuberkulose, nur ein geringer Bruchteil aller Infekte verläuft unter dem Bild einer manifesten Krankheit. In der Tabelle Nr. 3 haben wir den Eigentümlichkeiten der Di. entsprechend die beiden Äuße-

rungen der Pathogenität durch zweifache Linienführung veranschaulicht, die einzelnen Linienpaare sollen den Einfluß der verschiedenen Schwankungen auf die epidemiologischen Verhältnisse bzw. den jeweiligen Charakter der Erkrankungen demonstrieren. In anscheinend diphtheriefreien Zeiten (Linienpaar X_1—Z_1) bleiben alle Infekte stumm, in der Mitte des vorigen Jahrhunderts verläuft die Majorität der manifesten Erkrankungen unter dem Bild des Krupp (X_2—Z_2), zu Beginn der 90er Jahre sind beide manifesten Formen häufig (X_3—Z_3), das Linienpaar X_4—Z_4 entspricht mit seiner steilen Di.-fauc.-(Toxizität) Linie den Verhältnissen der jüngsten Zeit.

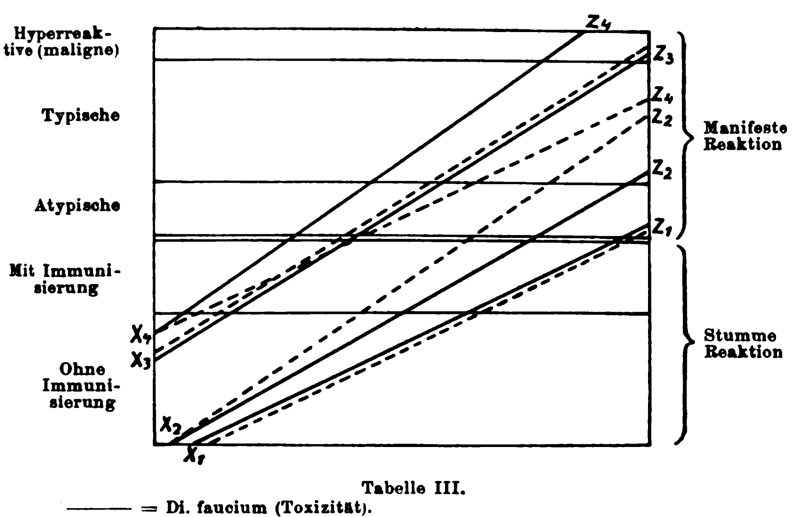


Tabelle III.

——— = Di. faucium (Toxizität).
- - - - - = Di. laryngis (Pseudomembranbildung).
$X_1 - Z_1$ = Epidemiologische Verhältnisse in di.-freier Zeit.
$X_2 - Z_2$ = „ „ in der Mitte des 19. Jahrhunderts.
$X_3 - Z_3$ = „ „ in den dreißiger Jahren.
$X_4 - Z_4$ = „ „ in 1926—1928.

Der Verlauf der Linienpaare veranschaulicht die Gestaltung der epidemiologischen Verhältnisse *in einem bestimmten Zeitpunkt*, welcher Punkt des eben aktuellen Linienpaares aber im Falle einer Kollision *eines bestimmten Individuums* maßgebend sein wird, das hängt in erster Linie von der durch *konstitutionelle sowie eben obwaltende konditionelle Umstände bedingten Disposition der betreffenden Person ab.* Eine nicht unwesentliche Rolle wird natürlich auch *der Zahl der infizierenden Bazillen und der individuellen Eigenschaften des in Frage stehenden Bazillen-Stammes zukommen.* Durch die Änderungen der Pathogenität werden ja nicht sämtliche Stämme in gleicher Intensität betroffen, die Infektionsdiagonale

resultiert sich nur aus dem Durchschnitt der Eigentümlichkeiten zahlreicher Stämme, auch innerhalb desselben Zeitpunktes sind bezüglich Virulenz, Toxizität und Infektiosität der einzelnen Stämme große Unterschiede anzunehmen. Die graphische Darstellung zeigt, daß es Menschen mit sehr glücklicher Disposition geben muß, die eine manifeste Erkrankung unter allen Umständen vermeiden können, andere wieder erkranken auch zur Zeit einer milden Epidemie an schwerer, maligner Di., für die überwiegende Mehrzahl der Menschen sind aber nicht diese Extreme maßgebend, sondern aus ihnen rekrutiert sich jene große Masse, bei der die zwischen diesen Extremen in zahllosen Zwischenstufen denkbare jeweilige Disposition (z. B. die durch frühere Kontakte erworbene partielle Immunität, ev. Überempfindlichkeit, die lokale Resistenz der Schleimhaut der Rachengebilde usw.), die individuellen Eigenschaften des infizierenden Stammes bzw. das Verhältnis dieser beiden Faktoren zueinander die Art der Reaktion entscheiden. So z. B. erkrankt gegenwärtig zur Zeit einer durch erhöhte Toxizität gekennzeichneten Di.-Epidemie eine gewisse Zahl von Personen, die sonst stumm abreagiert hätte, an leichter Di., bei einem Teil der früher nur mittelschwer Erkrankenden nimmt wiederum der Prozeß einen hypertoxischen, malignen Charakter an. Wichtig wäre, genauere Kenntnisse darüber zu besitzen, welche Faktoren seitens der Menschen die Art der Reaktion bestimmen. Wir wissen z. B., daß mit zunehmendem Lebensalter die Kruppdisposition abnimmt, Masern hingegen dieselbe erheblich steigern, daß im Winter die manifesten Infekte häufiger sind als wie im Sommer, daß das Gros der malignen Rachen-Di. bei Kindern zwischen 3 und 10 Jahren beobachtet werden kann. Im Gegensatz zu mehreren Autoren sprechen unsere Erfahrungen nicht dafür, daß ungünstige soziale Verhältnisse das Auftreten der malignen Di. besonders begünstigen, zumindest gehört ein sehr großer Teil unserer Fälle zur besser situierten, intelligenteren Mittelklasse. Scheinbar erhöht gerade der Mangel von früheren, kleinen immunisierenden Infekten die Disposition zur malignen Di.

Es könnte nun die Frage aufgeworfen werden, *ob die Gestaltung der epidemiologischen Verhältnisse tatsächlich in erster Linie durch periodische Schwankungen der Virulenz der Erreger oder aber durch Schwankungen der Disposition der Menschenmassen geleitet wird?* Nach *De Rudder* kann man die Epidemien in zwei Gruppen einreihen: 1. Für die *echten*

Epidemien sind charakteristisch die erhöhte Malignität, die gleichzeitige Zunahme der Morbidität sowie der Letalität und das Wandern der Epidemie von Land zu Land. Diese Epidemien sind *auf eine Zunahme der Virulenz der Erreger zurückzuführen.* Hierher gehört die Mehrzahl der in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts aufgetretenen Di.-Epidemien. 2. Bei den *Pseudoepidemien* steigt die Letalität nicht, sie kann sogar abnehmen, die Epidemie wandert nicht, sondern sie tritt höchstens in verschiedenen Ländern gleichzeitig auf, die Durchseuchungsgeschwindigkeit (gemessen an der Beteiligung der Kinder unter 10 Jahren an der gesamten Morbidität) weist wenigstens zu Beginn der Epidemie keine Änderung auf, die Häufung der Erkrankungen ist durch eine *Änderung der Konstitution der Menschen in der Richtung der erhöhten Disposition zu oberschwelligen Reaktionen erklärbar.* Als solche Pseudoepidemien könnten in Budapest die Di.-Wellenberge der Jahre 1903—1904 bzw. 1915—1916 aufgefaßt werden. Begnügen wir uns nicht mit den Letalitätsziffern aller diphtherischen Erkrankungen, sondern betrachten wir gesondert die Rachen- und die Kehlkopf-Di., so wird in Hinsicht der Rachen-Di., der Toxizität, die erhöhte Malignität ganz offenbar, der jetzige Wellenberg fällt daher auch im Sinne der Terminologie *de Rudders* unter den Begriff der durch erhöhte Bakterienvirulenz verursachten echten Epidemie.

Übrigens sprechen u. E. die Erfahrungen der letzten 15 Jahre, besonders die Gestaltung der epidemiologischen Verhältnisse während des Krieges, sowie während der Wirren in Rußland, eher in dem Sinne, daß jene Umstände, die eine erhöhte Exposition schaffen und die Disposition in ungünstiger Richtung beeinflussen (Kriege, schlechte Ernährung, Hungersnot usw.), ausgedehnte Typhus abdom. und exanth. Dysenterie-, Cholera-, Malaria-Epidemien herbeiführen, die epidemiologischen Verhältnisse der Di. hingegen sozusagen gar nicht beeinflussen. Die Zusammenhäufung disponierter Individuen kann zwar kleinere lokale Herde entfachen, aber sonst suchen wir zwecks Erklärung des Aufflammens der Di.-Epidemien vergebens nach solchen greifbaren Tatsachen, auf Grund welcher man auf eine Änderung der Disposition der Menschenmassen schließen könnte. Gleichzeitig mit der Influenza-Pandemie der Jahre 1918 bzw. 1920—1921 häuften sich die schweren Kruppfälle, jene Ansicht aber, daß der Ende 1925 beginnende Di.-Wellenberg irgendwie mit der durch die Influenza verursachten

erhöhten Disposition zusammenhängen sollte, halten wir für sehr gezwungen. Die in den letzten Jahren an maligner Di. erkrankten Kinder waren ja zur Zeit der Influenza-Epidemie noch gar nicht am Leben oder gehörten zu den durch die Influenza kaum betroffenen jüngsten Altersklassen. Auch jener Auffassung können wir nicht beitreten, wonach die in epidemiefreien Zeiten eintretende Anhäufung der durch unterschwellige Infekte nicht immunisierter Individuen zur Erklärung der epidemiologischen Verhältnisse bei der Di. genügen sollte. Allerdings läßt sich aus dem Verhalten der Schick-Reaktion annehmen, daß im epidemiefreien Milieu eine gewisse Verlangsamung der Durchseuchung eintritt, doch lassen sich hierdurch höchstens die kleinen, einige Jahre währenden Schwankungen, nicht aber die in großen Abständen eintretenden erheblichen Ausschläge und die Änderungen des Charakters der Epidemien klären. Daß unsere Annahme der direkt bakteriellen Genese der Pseudomembranen nicht bewiesen ist, geben wir selbst zu; *sicher ist aber, daß in den 90er Jahren verhältnismäßig mehr die Pseudomembranbildung, gegenwärtig hingegen mehr die rapid einsetzende allgemeine Intoxikation das klinische Bild beherrscht.* Die bekannten Tierversuche (*Roux, Trumpp, Morax* und *Elmanassian, Roger* und *Bayeux* usw.) widerlegen unsere Annahme keineswegs. Eine echte Di. der *intakten* Schleimhaut wurde in *einwandfreier* Weise selbst durch Inokulation der lebenden Di.-Bazillen bei Tieren kaum je erzeugt. Unsere eigenen Versuche ergaben, daß, falls man in die intakte Mundschleimhaut des *Meerschweinchens* in Analogie zur Schick-Reaktion *intramukös* $^1/_{50}$ D. l. m., also eine in der Haut des Meerschweinchens schon eine deutliche Nekrose erzeugende Giftmenge einspritzt, so läßt sich lokal höchstens ein mäßiges Ödem wahrnehmen, auch größere Dosen bis zur D. l. m. führten niemals eine Pseudomembranbildung herbei. Die Tierversuche von *Feierabend* und *Schubert* stehen mit unserer Auffassung im Einklang, da aus denselben eine erhöhte Virulenz der aus den jetzigen malignen Fällen gezüchteten Diphtheriebazillen hervorgeht.

Unsere Auffassung erklärt nicht nur epidemiologische, sondern auch gewisse klinische Erfahrungen bzw. Tatsachen. *Die Pseudomembranen entwickeln sich verhältnismäßig ziemlich rasch, sie verschwinden aber auf Serum-Injektion, oft auch spontan in sehr kurzer Zeit, die durch Toxin-Injektion (Schick-Reaktion) hervorgerufenen morphologischen Veränderungen*

haben dagegen eine ziemlich lange Inkubationszeit, sind nachträglich sehr schwer beeinflußbar, ihre Heilung kann sich wochenlang hinziehen. Seitdem wir die enge Analogie zwischen dem Verhalten und dem Verlauf der durch Strept.-Toxin-Injektionen verursachten Erscheinungen und den toxischen Initialsymptomen des Scharlachs kennen, hat jener Einwand viel an Gewicht verloren, daß zwischen den Folgen der Spontanerkrankung und der experimentellen Toxin-Injektion sehr große Unterschiede bestehen können. Übrigens sind nicht nur in der Morphologie und in dem zeitlichen Verlauf der Schick-R. und der am Ort der versehentlich Menschen subkutan eingespritzten größeren freien Toxin-Injektionen entstehenden Veränderungen von der Pseudomembranbildung vollkommen abweichende Unterschiede feststellbar, sondern diese sind auch bei den sicher toxisch bedingten Symptomen der Spontanerkrankung (Myodegeneration, Nephrose, Lähmungen usw.) vorhanden. Bei der gewöhnlichen, nicht vernachlässigten Rachen-Di. dürfte eine echte Giftwirkung wahrscheinlich nur in der Gestalt der durch das schwerer neutralisierbare Toxon verursachten leichten motorischen Spätlähmungen zur Geltung kommen. Bei den malignen Fällen kann die Resorption mit der Toxinbildung nicht Schritt halten, und eben das in facie loci sich anhäufende Toxin verursacht das Erscheinen des von dem gewöhnlichen Bild abweichenden ödematösen oder hämorrhagischen Typus. Bei den nicht malignen, aber vernachlässigten Fällen braucht es viel längere Zeit hierzu, so daß ein genügend langer Spielraum zur Sistierung der Toxinproduktion zur Verfügung steht, bei den malignen Fällen genügen aber scheinbar 1—2mal 24 Stunden zur Produktion und festen Bindung der Dosis certe letalis. Vielleicht kommt nebst der größeren Toxinproduktion auch der größeren Avidität und der rascheren Resorbierbarkeit des gebildeten Toxins eine Bedeutung zu (*F. Meyer*).

Wie könnte man trotzdem das Leben der Patienten retten, wie könnte man die Erfolge der Therapie verbessern? Auf dem Gebiet der Serumtherapie käme vor allem eine weitere Erhöhung der Dosen bis zu *4—500000* I.E. und noch weiter in Betracht. Einige Autoren legen Gewicht darauf, daß die Seruminjektionen Tage eventuell Wochen hindurch so lange fortgesetzt werden sollen, bis sowohl die lokalen wie die allgemeinen Erscheinungen sich zurückbilden (*Lereboullet* usw.). Man darf nicht außer acht lassen, daß die Folgen der Fixation

des Di.-Giftes erst nach ziemlich langer Inkubationszeit manifest werden. Z. B. kann im Tierversuch eine einzige Injektion einer die D. l. m. nicht erreichenden Giftmenge oder eines schwach neutralisierten T.-AT.-Gemisches einen erst nach einigen Tagen oder 1—2 Wochen beginnenden, Wochen hindurch sich verschlimmernden, zum Exitus erst nach 1—4 Wochen führenden Symptomenkomplex auslösen. Die in einem gewissen Zeitpunkt auftretenden Krankheitssymptome sind daher meist die Folgen einer vor Tagen eventuell Wochen stattgefundenen, durch neuerliche Serumgaben nicht beeinflußbaren Toxinfixation aufzufassen. *Madsen* hat neuerdings die Aufmerksamkeit dahin gelenkt, daß zur kompletten Neutralisierung des zur Zeit der Serumresorption frei kreisenden und des nachträglich resorbierten Toxins die seitens *Ehrlich* empfohlene Dosis von 1500 I.E. hinlänglich genügend sei, die Steigerung der Dosen bezweckt ausschließlich die Neutralisierung des bereits an Zellen gebundenen Giftes, selbst bei den allerschwersten, hypertoxischen Fällen kann man in 5 ccm Serum nicht einmal 1 D. l. m. nachweisen. An Hand der bekannten Unfälle in Baden und in Rußland kann angenommen werden, daß die auf 250 g Körpergewicht bezogene D. l. m. bei Mensch und Meerschweinchen nicht sehr wesentlich verschieden ist. Nehmen wir z. B. an, daß sie ungefähr identisch ist (*Becker*), so würde selbst bei einem Erwachsenen mit 70 kg Gewicht, die tötende Giftmenge 280 D. l. m. entsprechen. Nachdem zur Neutralisierung der Schick-Dosis ($^1/_{50}$ D. l. m.) beim Menschen ungefähr $^1/_{500}$ bis $^1/_{2000}$ A.E. genügen, wären zur in vitro Neutralisierung der genannten Giftmenge nur 7—28 A.E. notwendig. Im Falle vorheriger Serum-Injektion weicht bekanntlich im Tierversuch die zur Neutralisierung erforderliche Antitoxin-Menge kaum von der in vitro notwendigen ab. Selbst wenn wir annehmen, daß bei schweren Di.-Fällen pro 250 g Körpergewicht 10 oder 1000 D. l. m. zur Wirkung gelangen, müßten daher zur Neutralisierung des *nach* der Serum-Injektion produzierten Giftes sehr mäßige AT.-Mengen genügen. Die Möglichkeit eines vorzeitigen Verbrauches des Antitoxin dürfte nur insofern in Betracht kommen, da manchmal das artfremde Serum schon nach 8—10 Tagen abgebaut und ausgeschieden wird. Dies kann zu einer einmaligen Wiederholung der Serum-Injektion im entsprechenden Zeitpunkt berechtigen, gibt aber an und für sich keinen Grund dazu, daß man außer der am 1. Tag der Behandlung erforderlich erscheinenden AT.-Menge an den nächstfolgenden

Tagen die Serum-Injektionen fortwährend wiederholen soll. Eine erhöhte Wirkung kann man u. E. selbst von den allergrößten Dosen eigentlich dann erwarten, wenn gleich zu Beginn der Behandlung der ganze Organismus mit Antitoxin überschwemmt wird, vielleicht kann hierdurch eine Neutralisierung des an Zellen gebundenen Giftes erzielt werden, oder aber es wird wenigstens erreicht, daß trotz der großen Verdünnung, trotz der verschiedenen Wege des Toxins und des Serums im menschlichen Organismus an die wichtigsten Angriffspunkte des Toxins, z. B. an die Zellen des Nervensystems, genügende Mengen AT. hinlangen. Eben deshalb halten wir auch all jene Bestrebungen für beachtenswert, die im Wege einer Durchbrechung oder einer Umgehung der Bluthirnschranke das Serum näher an das Zentralnervensystem heranzubringen versuchen: wiederholtes Absaugen und Zurückspritzen des Liquors bei der Lumbalpunktion („*Pompage*" nach *Speransky*, subokzipitale Serum-Injektion, Theophyllin-Injektion usw.). Zur raschen Einführung größerer Serummengen wäre karbolfreies Serum erwünscht. Die Erfahrungen mit dem Moserschen Scharlachserum zeigten, daß man hiervon auf einmal ruhig 200 ccm einspritzen kann, dies würde bei dem heutigen Stand der Di.-Serumtechnik 400000 I.E. entsprechen. *Es kann nicht oft genug betont werden, daß die Angst vor der Serumkrankheit in der ärztlichen Praxis in bedauernswert übertriebener Weise zur Geltung gelangt.* Niemals sollte Pferdeserum als unspezifische Heteroproteintherapie angewendet werden, passive Schutzimpfungen mit Serum sollen nur in wirklich begründeten Fällen und möglichst mittels Hammel- oder Rindersera ausgeführt werden, doch bei der Therapie der Di. respektieren wir die Serumkrankheit nur insofern, als wir Serum *intravenös nur bei schweren Fällen, in Mengen von höchstens 20 ccm, mit phys. NaCl-Lösung verdünnt sehr langsam einspritzen.* Bei Personen, die nach einem Intervall von mehr als 8 Tagen neuerdings Serum benötigen, stellen wir die Indikation zur intravenösen Einverleibung noch rigoroser auf und trachten stets durch 1—2 Stunden früher intramuskulär eingespritzten Serum den Organismus zu desensibilisieren. Besondere Vorsicht ist bei Asthmatikern notwendig, doch ansonsten sei daran erinnert, daß gegenüber den nunmehr vielleicht schon Millionen erreichenden Serum-Injektionen die Literatur kaum einige sicher als anaphylaktischen Schock auffaßbare Todesfälle kennt. *Von den verschiedenen Varianten der kombinierten Di.-Strept.-Seren er-*

warten wir um so weniger eine besondere Wirkung, da bei Strept.-Infekten, abgesehen von der auf die Initialsymptome des Scharlachs ausgeübten guten Wirkung, der therapeutische Effekt der Sera sowieso kein sehr eklatanter ist.

Die unspezifische Therapie steht vor der Aufgabe, dem Organismus, besonders dem Kreislauf über die kritische Zeit der Intoxikation hinüberzuhelfen. Viele Ärzte glauben noch immer, daß die Erkrankung des Herzmuskels die einzige Ursache des Zusammenbruchs des Kreislaufs bildet. In der Literatur finden wir häufig die Meinung, daß bei den foudroyanten, innerhalb 5—6 Tagen letal endenden Fällen, die Insuffizienz der *Nebenniere* und wahrscheinlich auch der *Vasomotorzentra* (beide wirken auf den Kreislauf in ganz identischer Weise) die Kreislaufstörung beherrscht und durch die Gefäßlähmung im Gebiet des Splanchnikus den Kollaps herbeiführt. Bezüglich der Erklärung der gegen Ende der 1. Woche und späterhin auftretenden Symptome gehen die Ansichten noch mehr auseinander. Von den Vasomotorzentren bis zu den Nervenendigungen in der Muskulatur der kleinen Gefäße (myoneurale Iunction), von den das Herz innervierenden extra- und intrakardialen Ganglien und Nervenbahnen bis zu den Herzmuskelfasern wurden überall funktionelle und morphologische Veränderungen beschrieben, oder aber ihre Existenz bzw. Bedeutung bezweifelt. In den Vordergrund gelangt immer mehr die Wichtigkeit der Störung der Innervation, mehrere hervorragende Autoren halten sogar die im Myokard nachweisbaren morphologischen Veränderungen für unwichtig. *Friedemann* z. B. faßt auch die akute Herzdilatation als eine durch den starken Vagustonus und geschwächten Sympathikustonus neurogen bedingte Atonie auf. Vielleicht ist jener Mittelweg der richtige, welcher mit Rücksicht auf die anatomischen Veränderungen des Myokards und den bei den Kranken feststellbaren Anomalien des Elektrokardiogramms bei vielen Fällen nebst anderen Faktoren auch den Läsionen des Myokards eine große Bedeutung zukommen läßt. Von praktischer Wichtigkeit ist zu wissen, daß bei der Di. wohl Fälle vorkommen, bei denen ein *intaktes Herz einer kranken Peripherie* oder aber *ein krankes Herz einer kranken Peripherie gegenübersteht, niemals dürfte es aber dazu kommen, daß ein kranker Herzmuskel einem intakten oder hypertonischen Gefäßsystem gegenüberstehen würde, so daß eine Indikation zu einer Venaesektion nicht auftauchen kann,* im Gegenteil haben experimentelle Arbeiten amerikanischer Autoren zwecks

Kompensierung der großen Blutdrucksenkung reichliche intravenöse *Infusionen* bzw. *Bluttransfusionen* empfohlen. *Auch darf die unspezifische Therapie nicht schematisiert werden.* Im Anfangsstadium (etwa bis zum 5.—6. Tag) ist bei bereits vorhandener Blutdrucksenkung am ehesten von *großen Adrenalin-Glanduitrin*-Dosen (3—5mal subkutan 0,5—1 ccm Adrenalin plus halbe Menge Glanduitrin) bzw. von den auch peroral wirksamen *Ephedrin*-Präparaten (5mal täglich eine halbe Tablette, das ist 0,025 g) und eventuell von den *Infusionen* bzw. *Transfusionen* eine Wirkung zu erwarten. Gegen Ende der 1. Woche, am Anfang der 2. Woche pflegt jenes Stadium einzutreten, in welchem eine Bradykardie auftreten kann, der Blutdruck dagegen fortwährend sinkt. Jetzt können hauptsächlich Koffein, Kampfer, dessen Ersatzmittel Hexeton, Kardiazol, Coramin usw. empfohlen werden, auch intravenöse Traubenzucker - Injektionen (20—40 ccm 40%ige Lösung) sind angezeigt. In bradykardischen Fällen ist eine starke Erhöhung des Vagustonus vorhanden, Digitalis ist daher absolut kontraindiziert, eine richtige Digitalis-Wirkung ist an dem nicht hypertrophischen diphtherischen Herzmuskul auch sonst nicht zu erwarten, so daß Digitalis am besten bei der Di. ganz vermieden wird. Nachdem wahrscheinlich nicht nur der Vagustonus erhöht ist, sondern auch der Sympathikus sich in dem Zustand der reizbaren Schwäche befindet *(Blacher)*, die Sympathikus-Reizung wird durch den hohen Vagustonus nur verdeckt, ist eine vorsichtigere Dosierung der Adrenalin- und Ephedrin-Präparate angezeigt, Strychnin wird am besten noch nicht gegeben, dagegen sollte vielleicht das Atropin eine häufigere Anwendung finden, als wie das jetzt üblich ist (*Blacher* empfiehlt bei kleinen Kindern peroral täglich 4—5 Kinderlöffel einer Lösung von 0,005 bis 0,01 : 100, bei größeren 2—3mal täglich 0,4—1 mgr subkutan). In der eigentlichen Rekonvaleszenz, bei erhöhter Pulsfrequenz, Lähmungen ist Strychnin das wirksamste Mittel. Von einigen Autoren wurde nicht mit Unrecht darauf hingewiesen, daß mit Rücksicht auf die durch die Injektionen verursachten Aufregungen zumindest im Stadium der Bradykardie jedwelche Injektionen vielleicht eher vermieden werden sollten. Hervorgehoben sei, daß bei den jetzigen malignen Fällen eine deutliche Bradykardie relativ sehr selten beobachtet werden konnte. Auf jeden Fall ist die Therapie der malignen Di. eine sehr heikle und undankbare Aufgabe, selbst bei den sehr frühe in Behandlung tretenden Fällen haben wir uns eigentlich schon verspätet.

Zusammenfassung:

1. Die pathogenen Fähigkeiten der Di.-Bazillen gelangen in zweierlei Form zum Ausdruck: a) Die *Pseudomembranbildung* ist möglicherweise ein direkt bakteriell bedingter, *infektiöser* Prozeß, kann aber in Geweben mit reichlichem Antitoxingehalt nicht zustande kommen und wird auch durch *nachträgliche Serum-Injektionen* verhältnismäßig *leicht beeinflußt*. b) Die durch die eigentliche *Toxinproduktion* hervorgerufenen Läsionen entwickeln sich *langsamer* und können durch *nachträgliche Serum-Injektionen sehr schwer beeinflußt werden.*

2. Die *Pseudomembranbildung* steht mehr bei dem *schweren Krupp*, die *Toxinbildung* mehr bei der *schweren Rachen-Di.* im Vordergrund. Bei der gewöhnlichen Rachen-Di. ist die Toxinbildung eine sehr langsame, die Symptome der Intoxikation erscheinen nur bei den vernachlässigten Fällen oder höchstens in Form der leichten postdiphtherischen motorischen Lähmungen.

3. Die Virulenz der Di.-Bazillen ist sowohl in der Richtung der Pseudomembranbildung, wie in der Richtung der Toxinbildung großen *periodischen Schwankungen unterworfen*. Dieser Umstand bildet die wichtigste Ursache der Änderungen in den epidemiologischen Verhältnissen der Di.

4. Die maligne Di. erscheint durch eine *rapide Entwicklung der Intoxikation ausgezeichnet*. Eine Vorbedingung hierzu ist eine größere Diskrepanz zwischen der Toxinproduktion und dem Abwehrvermögen des befallenen Organismus. Gegenwärtig ist die Virulenz der Di.-Bazillen in der Richtung der Toxinproduktion eine auffallend erhöhte, dies hat auch bei unveränderter Disposition der Menschen naturgemäß eine Häufung der malignen Fälle zur Folge.

5. Bei der malignen Di. gelangt infolge der raschen Toxinproduktion auch im Gebiet des Primäraffektes eine intensive Toxinwirkung zum Ausdruck, hierdurch wird das Erscheinen des von dem Bild der gewöhnlichen Rachen-Di. abweichenden ödematösen bzw. hämorrhagisch-nekrotischen Typus hervorgerufen.

6. In der *Pathogenese* der malignen Di. ist dem *Mischinfekt* überhaupt *keine*, in der *Symptomatologie* nur eine *sekundäre* Bedeutung zuzuschreiben. Die Wirksamkeit der Sera hat sich nicht geändert. Die in den 90er Jahren mit kleinen Dosen erzielten verhältnismäßig sehr guten Resultate sind haupt-

sächlich darauf zurückzuführen, daß *damals nicht so sehr die rapide Intoxikation als wie die massenhafte Pseudomembranproduktion* den Charakter der Epidemie beherrscht hatte.

7. Bei der malignen Di. kommt die Therapie oft schon am 2. Krankheitstag zu spät. Die wichtigste Ursache der Krupp-letalität bilden die Bronchopneumonien, diese werden meistens nicht unmittelbar durch die Di.-Bazillen hervorgerufen.

8. Wegen der Gefahren der malignen Di. und des Krupps sind der Wirksamkeit der Serumtherapie enge Grenzen gezogen, es muß daher jedes zur Vermeidung der Erkrankungen geeignete Mittel in Anspruch genommen werden. Die passiven Schutzimpfungen, das Aufsuchen der Bazillenträger kann keine wirklichen Erfolge zeitigen, die Beschäftigung mit den aktiven Schutzimpfungen erscheint deshalb als berechtigt und als notwendig.

Literaturverzeichnis.

Becker, Ztschr. f. Immun. Bd. 52. — *Bézi*, Orv. Hetilap 1927. — *Bie*, D. med. Wschr. 1929. 14. — *Blumenau*, Arch. f. Kinderh. Bd. 55. — *Blacher*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 101. — *Bókay*, D. med. Wschr. 1928. 31. — *Derselbe*, Orv. Hetilap 1930. — *Canon*, D. med. Wschr. 1927. 28. — *Degkwitz*, D. med. Wschr. 1928. 5. — *Edmunds-Johnston, J.*, Am. Med. Ass. Bd. 90. — *Feierabend* und *Schubert*, Ztschr. f. Immun. Bd. 62. — *Finkelstein* und *Königsberger*, D. med. Wschr. 1927. 29 und 1928. 6. — *Friedemann*, Med. Klin. 1922. 19.; D. med. Wschr. 1920. 41 und Klin. Wschr. 1928. 10/11. — *Heim*, Orv. Hetilap 1928. — *Jochmann*, Infektionskrankheiten. — *Kalocsay*, Orv. Hetilap 1928. 13. — *Königsberger*, Arch. f. Kinderh. Bd. 84. — *Krause*, Diphtherie in *Mohr-Stähelins* Handb. d. Inn. Med. — *Lereboullet* und *Boulanger-Pilet*. Manuel clin. et thér. de la diphthérie. — *Madsen*, Ztschr. f. Hyg. 103. — *Marfan*, La diphthérie. — *F. Meyer*, D. med. Wschr. 1928. 6. — *Ossinovskij*, Ref. Ztrlbl. f. Kinderh. Bd. XXI. — *Reiter*, Verhandl. d. deutsch-russischen Scharlach-Kongresses in Königsberg. — *De Rudder*, Ergebnisse d. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 32. — *Schick*, Diphtherie in *Pfaundler-Schloßmanns* Handbuch. 2. Aufl. — *Siebert*, Ergebn. f. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 13. — *Spéransky*. Ann. Inst. Pasteur. Bd. 41. — *Stöltzner*, D. med. Wschr. 1929. 1. usw.

Siehe auch Literaturverzeichnis zu Mitteilung I.

III.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

Der Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung des Fettpolsters.

Dritte Mitteilung:

Der Einfluß des Ernährungszustandes auf den Eiweißgehalt des Fettgewebes.

Von

Dr. KARL MOSSE und R. BUSSEL.

In früheren Untersuchungen[1]) hatten wir den Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung des Fettgewebes im Tierversuch studiert. Wir konnten feststellen, daß sich die chemische Zusammensetzung des Fettgewebes bei Verfütterung einseitig zusammengesetzter Versuchsnahrungen gesetzmäßig ändert. Alle wesentlichen Veränderungen fanden wir ausschließlich im Stützgewebe des Fettpolsters. Dem eigentlichen Fett und dem im Fettgewebe enthaltenen Wasser kam bei der Fettpolsterbildung eine mehr passive Rolle zu. Im besonderen zeigten Eiweißgehalt des Stützgewebes und Wassergehalt des Fettpolsters enge Beziehungen. Fett- und Wassermenge im Fettgewebe waren einander umgekehrt proportional.

Die von uns unternommenen Tierversuche sollten die Frage beantworten, auf welchen chemischen Veränderungen die klinisch beobachteten Fettpolsterunterschiede von Säuglingen beruhen.

Mit der Feststellung, daß die wesentlichsten Veränderungen des Fettgewebes durch seinen Eiweißgehalt charakterisiert werden, glaubten wir den Schlüssel zur chemischen Differenzierung verschiedener Säuglingsfette gefunden zu haben. Es lag nun nah, mit der gewonnenen Methode den Einfluß verschiedener Nahrungsgemische auf die Zusammensetzung des kindlichen Fettpolsters zu untersuchen. Wir wählten zu diesen Unter-

[1]) Jahrb. f. Khk. Bd. 122. S. 151. 1928. — Jahrb. f. Khk. Bd. 127. S. 174. 1930.

suchungen gelegentlich von Operationen entnommenes Fett, mußten aber wegen des sehr spärlich anfallenden Materials die Analysen bald einstellen und unsere weiteren Untersuchungen an Leichenfett vornehmen.

Der Einfluß der Ernährung ließ sich beim Leichenfett nicht studieren. Zwar liegen fast von allen untersuchten Kindern Ernährungsanamnesen vor, ihr Wert ist aber gering, da ein großer Teil der von den Müttern gemachten Angaben ungenau, ja sogar vielleicht falsch ist. (Dies konnte besonders bei einer Reihe von Kindern festgestellt werden, die nach Beobachtung in der Säuglingsfürsorge in die Klinik aufgenommen wurden, und bei denen die von der Fürsorge verzeichneten und die von der Mutter anamnestisch angegebenen Nahrungen differierten.)

Typische Milch- und Mehlnährschäden, bei denen wir auch ohne Anamnese Rückschlüsse auf die Ernährung des Säuglings machen könnten, sind zu großen Seltenheiten geworden, wie überhaupt die von den Müttern gereichten Nahrungen ziemlich ähnlich sind, so daß wir große Unterschiede, wie im Tierversuch, bei unseren Untersuchungen nicht erwarten durften.

Der Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung des normalen Fettpolsters ließe sich nur dann einigermaßen sicher aus dem Befunde bei der Leiche feststellen, wenn dem Tode eine längere Krankheit nicht vorangegangen wäre. Das unter diesen Bedingungen anfallende Material ist aber so spärlich, daß eine Untersuchungsreihe darauf nicht aufzubauen ist. Von unserem Material genügen nur die Fälle Unb. und Wei. dieser Bedingung, da diese plötzlich starben, der eine durch Unglücksfall bei Lumbalpunktion, der andere an Spasmophilie.

Das in der Tabelle zusammengestellte Material haben wir nach zwei Richtungen hin bearbeitet. Einmal haben wir es nach dem Alter der Kinder bei ihrem Tode zusammengestellt und einmal geordnet nach ihrem Ernährungszustand. Dabei haben wir der Arbeit nicht den Ernährungszustand zugrunde gelegt, den das Kind final bot, sondern den bei der Aufnahme in die Klinik bestehenden. Wir waren uns dabei im klaren, daß der Ernährungszustand ein unsicheres Maß ist, da seine Beurteilung von der Person und der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Eine Ordnung nach der Diagnose erübrigte sich bei der relativ großen Zahl verschiedener Diagnosen.

Das aus dem Fettpolster neben der Linea alba etwa 24 Stunden nach dem Tode entnommene Fett wurde mit den

bei den früheren Untersuchungen verwandten Methoden auf Kjeldahl-N, Trockensubstanz und Phosphor untersucht. Die Untersuchung auf Trockensubstanz konnte im Gegensatz zu unseren Tierversuchen keinen Anspruch darauf erheben, objektive Werte über den Wassergehalt des lebenden Gewebes zu liefern, da ein Teil des Wassers zwischen Tod und Entnahme des Materials verdunstet sein konnte. Die Bestimmung der Trockensubstanz sollte es uns nur ermöglichen, N- und P-Werte untereinander vergleichbar zu machen.

Bei Betrachtung der Tabelle sehen wir, daß der Wassergehalt der von uns untersuchten Fettgewebe zwischen 8,5 und 19,5 % schwankt, daß er aber unabhängig vom N-Gehalt des Gewebes ist. Wie schon oben gesagt, glauben wir, daß diese scheinbar beziehungslosen Schwankungen des Wassergehalts auf eine postmortale Verdunstung zurückzuführen sind. Gegenüber unseren Tierversuchen sind die hier gefundenen Schwankungen des Wassergehalts der Säuglingsfettgewebe nur gering.

Die N-Werte der von uns untersuchten Fettgewebe (auf Trockensubstanz bezogen) sind auffällig konstant. 28 von den 31 untersuchten Geweben haben einen N-Gehalt zwischen 4,1 und 5,8 mg pro Gramm Fettgewebe, zwei Werte liegen über diesem Mittel und nur einer darunter.

Die zwei Gewebe mit dem überdurchschnittlichen Stickstoffgehalt lassen als einzige Phosphor nachweisen. Dieser Befund ist vielleicht deshalb von besonderem Interesse, weil auch im Tierversuch in den N-reichen Geweben der mit Eiweiß gefütterten Tiere regelmäßig Phosphor nachweisbar war. Die beiden Kinder mit den hohen N-Werten und dem positiven P-Befund waren in gutem Ernährungszustand, das eine ging bei einer Lumbalpunktion plötzlich zugrunde, das andere verstarb an einer Pertussispneumonie. Autoptisch konnte bei beiden kein Status thymico-lymphaticus festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den Tierversuchen, die einen erheblichen Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung des Fettgewebes erkennen ließen, finden wir bei diesen Untersuchungen eine fast völlige Konstanz der N-Werte. Obgleich die Kinder einen ganz verschiedenen Ernährungszustand zeigten, sind die auf Trockensubstanz bezogenen N-Werte fast gleich. Im Mittel finden wir bei den Kindern mit Ernährungszustand

gut: 5,178 mittel: 4,871 schlecht: 4,748 mg N

pro Gramm Trockensubstanz.

Name	Alter in Monaten	Todesursache	Ernährungszustand	Trockensubstanz	N	$\frac{N \cdot 100}{\text{Trockensubstanz}}$	P
Pei.	8	Meningitis tbc.	gut	90,6	3,130	3,433	0
Blö.	12	Meningitis epid.	"	83,5	4,827	5,781	0
Deh.	6	Hydronephrose	mittel	83,1	4,704	5,661	0
Kör.	4	Pneumonie	gut	82,0	3,399	4,140	0
Schä.	10	Meningitis tbc.	"	84,1	4,827	5,790	0
Cla.	12	" "	schlecht	85,0	3,589	4,222	0
Krü.	?	Toxikose	"	80,5	4,508	5,800	0
Fra.	?	Meningitis tbc.	"	86,4	4,130	4,780	0
Dum.	3	Lues Pneumonie-Meningitis	gut	83,3	4,578	5,472	0
Unb.	13	Spasmophilie	"	88,4	4,984	5,638	0
Sch.	6	Pertussis-Pneumonie	"	85,0	5,796	6,890	+
Zieh.	2	Meningitis	schlecht	91,4	4,592	5,027	0
Has.	3	Toxikose	"	91,3	4,290	4,699	0
Schm.	1	Sepsis, Erysipel	"	91,4	4,019	4,397	0
Mus.	3	Empyem	gut	91,3	4,298	4,707	0
Kol.	4	Keratomalazie	mittel	91,5	3,809	4,162	0
Wei.	7	Asthmabronchitis	schlecht	91,2	4,312	4,728	0
Sti.	11 Tg.	Lues congenita	gut	91,5	4,424	4,835	0
Man.	1 Mo.	Empyem	"	91,8	4,802	5,231	0
Bre.	4	Pneumonie	"	91,5	4,200	4,590	0
Lip.	2	Sepsis	mittel	91,4	4,172	4,564	0
Kir.	12	Meningitis	gut	91,4	4,043	4,412	0
Böl.	4	Pneumonie	"	91,5	4,550	4,973	0
Wan.	4	Toxikose	schlecht	91,4	4,321	4,727	0
Wei.	6	Empyem	mittel	86,4	4,228	4,893	0
Pol.	4	Toxikose	schlecht	91,4	4,046	4,426	0
Tie.	5	"	"	91,4	4,004	4,381	0
Arn.	1	Pneumonie	"	91,1	4,488	4,925	0
Mau.	5	Lues Otit. med.	mittel	91,6	4,648	5,074	0
Leh.	2	Erythrodermie	schlecht	91,5	4,452	4,865	0
Wei.	5	Plötzlicher Todesfall	gut	90,9	6,004	6,605	+

Da unsere Werte auf Trockensubstanz bezogen sind und der Hauptteil jedes Fettgewebes aus Fett besteht, ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß der Abbau von Fett und Stützgewebe des Fettpolsters immer parallel geht. Es wird demnach durch den Abbau im Verlauf von Krankheiten nicht einfach das Fett aus dem Fettgewebe abgebaut bzw. mobilisiert, sondern Fett und Fettgewebe werden, zum mindesten beim Säugling, in gleichem Maße angegriffen. Auch bei den Fällen mit extremem Abbau des Fettgewebes, bei den Toxikosen, bleibt das Verhältnis von Fett und Fettstützgewebe unverändert. Die von uns untersuchten fünf Toxikosen haben einen Mittelwert von 4,806 mg N auf Trockensubstanz berechnet.

Steinitz u. a. untersuchten den Einfluß großer Gewichtsverluste auf die Zusammensetzung des gesamten Körpers. Sie fanden, daß auch durch große Gewichtsverluste die relative Zusammensetzung des Körpers nur wenig geändert wird. Veränderungen zeigten sich nur im Fettgehalt des Körpers, der im Verhältnis zu den übrigen Bestandteilen erheblich vermindert gefunden wurde. Dies Untersuchungsergebnis können wir dahin erweitern, daß mit der Verminderung des Fettes eine parallele Reduzierung des Fettstützgewebes einhergeht, da das relative Verhältnis von Fett und Stickstoff während aller Störungen konstant bleibt. Das Fettgewebe verhält sich demnach anders als die übrigen Gewebe des Körpers. Aus dem Ergebnis unserer Tierversuche konnten wir schließen, daß die Einlagerung des Fettes in das Gewebe von letzterem geregelt wird; aus den vorliegenden Untersuchungen kommen wir zu dem Schluß, daß scheinbar auch der Abbau des Fetts eine Funktion des Fettstützgewebes ist. Das Fett, so scheint es, ist passiv, seine Einlagerung wie sein Abbau werden vom Stützgewebe veranlaßt.

So wenig brauchbar an sich in unseren Analysen die Bestimmung der Trockensubstanz zu Rückschlüssen auf den Wassergehalt des Fettgewebes beim Lebenden sind, soviel läßt sich doch sagen, daß selbst bei den Toxikosen der Wassergehalt des Fettgewebes auch final im ganzen unverändert zu bleiben scheint. Was für den Körper im ganzen gilt, scheint auch für das Fettgewebe im speziellen zu gelten: Die relative Zusammensetzung bleibt auch bei schweren Störungen unverändert.

Fassen wir das Ergebnis der früheren Tierversuche mit den vorliegenden Untersuchungen zusammen, so fanden wir, daß die Art der Ernährung die Zusammensetzung des Fettgewebes deutlich beeinflußt, wie dies ja auch klinisch augenfällig ist,

daß aber beim Abbau im Verlaufe von Krankheiten das Fettgewebe in seiner qualitativen Zusammensetzung, jedenfalls bezüglich des Verhältnisses von Stützgewebe zu Fett, unverändert bleibt.

Die Ordnung unserer Fälle nach dem Alter läßt einen Einfluß des Alters auf das Verhältnis der Menge des Stützgewebes zur Menge des Fetts nicht erkennen. Als Mittelwerte für N in Milligramm fanden wir je Gramm Trockensubstanz im Alter von

1—3 Monaten	4—6 Monaten	9—15 Monaten
4,815 (4,397—5,472)	5,121 (4,140—6,820)	5,165 (4,222—5,790)

Zusammenfassung.

Das Fettgewebe kindlicher Leichen wurde auf seinen Wasser-, N- und P-Gehalt untersucht. Bei Berechnung auf Trockensubstanz wurden die im Fettgewebe gefundenen Stickstoffmengen recht konstant gefunden. Die Werte schwankten zwischen 4,1 und 5,8 mg pro Gramm Fettgewebe.

Der Ernährungszustand der Kinder bei ihrem Tode hatte keinen Einfluß auf die relative Menge des gefundenen N. Auch die bei Toxikosen gefundenen Werte entsprachen dem Durchschnitt anderer Kinder. Der durch Krankheit verursachte Abbau des Fettgewebes ändert nicht das Verhältnis von Fett zum Fettstützgewebe. Bei Krankheiten werden beide im gleichen Verhältnis abgebaut gefunden.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. [Direktor Professor *v. Mettenheim*].)

Organextrakte des R.E.S., insbesondere der Milz in ihren Beziehungen zur Immunität.

Von

Dr. W. POCKELS.

Allgemeine Vorbemerkungen.

Über die Bedeutung der *Milz* und des *gesamten retikulo-endothelialen Systems* ist auf verschiedenen Gebieten der Medizin schon viel gearbeitet worden. *Aschoff*[1]) und *Kuczynski* [2]) würdigten die pathologische Anatomie dieses Organes bei *Fleckfieber* und stellten fest, daß es dabei zur Aufnahme von großen Mengen *Rickettsia Prowazeki* gerade im R.E.S., insbesondere in den *Kupfer*schen Sternzellen, kommt. *Epstein*[3]) beschrieb die Anatomie von *Immuntieren* (Kaninchen) und fand in der Leber eine lebhafte Zellproliferation innerhalb der intertrabekulären Leberkapillaren, im Bereiche der kleinsten Gefäße der Gallengänge und im retikulären Anteil des Zwischengewebes der periportalen Felder, besonders periadventitiell und in der Umgebung von Gallengangsverzweigungen. *Oeller*[4]) stellte in Versuchen an Meerschweinchen fest, daß Tiere nach der Injektion artfremden Blutes (Hühnerblut) und gleichzeitiger Tuscheblockade generalisierte Endothelwucherung und allgemeine Erxthrogozytose zeigten, während das ohne nachfolgende Blockade nicht der Fall war. Auch andere Autoren, wie *Siegmund*[5]), *Kuczynski, Lepehne*[6]), *Petroff*[7]) fanden nach Einspritzungen von Metallen, Farbstoffen usw. Zeichen einer funktionellen Reizung der Retikuloendothelien der Milz, der Leber und des Knochenmarkes.

Zahlreiche Arbeiten befaßten sich mit den *Stoffwechselbeziehungen* der Milz, ohne daß aber bisher einheitliche oder übereinstimmende Resultate vorlägen. So ist der Einfluß der Milz auf den *Cholesterinstoffwechsel* noch keineswegs geklärt. *Randles*[8]) berichtet über Versuche, in denen er keinen Einfluß

der Milzexstirpation auf den Cholesterinstoffwechsel feststellen konnte, während *Lepehne* nach diesem Eingriff den Blutcholesterinspiegel ansteigen sah, und *Rosenthal, Moses* und *Petzal*[9]) berichten über experimentelle Untersuchungen, bei welchen nach der Milzentfernung ein Abfall festzustellen war. Nach Feststellungen von *Abelous-Soula*[10]) tritt die physiologische alimentäre Hypercholesterinämie nicht ein, wenn der Nahrungszufuhr die Milzexstirpation vorausgeht, doch kann durch Milzverfütterung der physiologische Anstieg wieder erreicht werden. Grundlegend waren hier die Untersuchungen von *Anitschkow*[11]), der die Affinität des R.E.S. zum Cholesterin nachwies. Er stellte fest, daß das R.E.S. Fettsubstanzen, besonders Cholesterin in dem Blute abfängt, und daß bei experimenteller Verfütterung von Cholesterin beim Versuchstier es zu hochgradiger Cholesterinablagerung im R.E.S. kommt. *Remond*[12]) brachte die entmilzten Tiere in Parallele zu den rachitischen und zeigte, daß bei beiden Erkrankungen die Tiere nicht imstande sind, Lipoide zu verwerten.

Die Milz hat auch wichtige Beziehungen zu der *Blutgerinnung*. *Viale*[13]) fand nach Splenektomie beschleunigte Blutgerinnung; auch die Untersuchungen von *Stephan*[14]) sowie *Nonnenbruch* und *Szyska*[15]) stützten diese Feststellung. *Stephan* fand nach Röntgenbestrahlung und *Nonnenbruch* und *Szyska* nach Diathermiebehandlung ebenfalls eine Beschleunigung der Blutgerinnung. *Mayr* und *Moncorps*[16]) sehen die *Eosinophilie* als den Ausdruck einer Unterfunktion der Milz an und haben nach Milzverabreichung Schwinden dieses Symptoms bei Hauterkrankungen unter gleichzeitiger günstiger Beeinflussung der letzten beobachtet.

Die *Blutverteilung* wird ebenfalls von der Milz geregelt, wie das die klassischen Versuche von *Barcroft*[17]) zeigten.

Diese Feststellungen sind nur aus der großen Reihe von Arbeiten über die Bedeutung der Milz herausgegriffen, da sie für die Beurteilung der physiologischen Rolle der Milz besonders wertvoll sind; es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, auf alle Beziehungen und Funktionen der Milz einzugehen.

Milz und Tumorwachstum.

Es gehört sicher zu den immunbiologischen Funktionen dieses Organes, wenn *Brueda*[18]) tierexperimentell (auch im Parabioseversuch) und in vitro nachweisen konnte, daß der Milz eine wachstumshemmende Wirkung auf Tumoren bei Tieren zu-

kommt. *Zacherl*[19]) ergänzte diese Versuche durch klinische Untersuchungen, stellte auch eine erhöhte zytolytische Wirkung des Serums Krebskranker bei Vorbehandlung mit Milz fest.

Fischer-Wasels[20]) hat die Milzzufuhr bei bösartigen Tumoren mit *Gasatmung* kombiniert, ebenso verabreichte er gleichzeitig nebeneinander intravenös artfremdes Blut und Aqua bidest. Dabei zeigte sich, daß bei dieser Behandlung regelmäßig eine Milzvergrößerung eintrat, die in manchen Fällen ein Mehrfaches der normalen Milzgröße betrug. Auch war bei dieser Therapie eine Wachstumshemmung der Tumoren festzustellen. *Woglom*[22]) versuchte durch Milzinjektion Mäuse gegen übertragbare Karzinome widerstandsfähig zu machen. *Teilhaber*[21]) erreichte durch Implantation von Milz und Thymus eine starke Abwehr gegenüber menschlichem Karzinome.

Am meisten ist mit Milzpräpareten bei *Polycythämie* gearbeitet worden, und auf diesem Gebiete liegen ebenfalls schon günstige Erfahrungen vor [*Nipperdey*[23]), *Lichtwitz*[24]) und *Francke*[25]), *van den Velden*[26]), *Falta* und *Hoegler*[27])].

Alle diese Untersuchungen befinden sich aber noch im Versuchsstadium, ohne daß endgültige therapeutische Schlüsse möglich wären.

Immunbiologische Funktion des R.E.S.

Systematische Untersuchungen über die Beziehungen der Milz und des R.E.S. zur Immunitätslage haben zu wesentlichen Fortschritten in der Erkenntnis dieser wichtigen Zusammenhänge geführt. *Pfeiffer* und *Marx*[28]) haben wohl als erste die Milz als das zentrale Organ für die *Immunkörperbildung* angesehen. Später haben *Metschnikow*[29]), *Ribbert*[30]) und *Bieling*[31]) den Nachweis der Toxinadsorption in der Milz erbracht. *Bieling* und *Isaac*[32]) zeigten, daß die Einspritzung eines hämolytischen Ambozeptors dazu führt, daß die mit dem Ambozeptor beladenen roten Blutkörperchen sich in großen Mengen in der Milz anhäufen und hier der Phagozytose verfallen. Ähnlich verhält es sich auch mit *Bakterien*. So wurde gefunden, daß intraperitoneal injizierte virulente Meningokokken, nachdem das Blut wieder frei von Erregern war, in der Milz, der Leber und im Knochenmark nachzuweisen waren [*Thomson, Wulf*[33])]. Unter denselben Bedingungen verlief die intravenöse Injektion von Mäusen durch Gärtner-Bazillen. *Meyer, Neilson* und *Feusier*[37]) sahen bei intravenöser Injektion von lebenden Typhusbazillen dasselbe Bild. Ähnliche Erfahrungen liegen auch mit anderen Keimen vor [*Verskow, Jensen, Kobayashi*[34]),

Mannwahring und *Fritschen*[35]), *Kuczynski*[36])]. *Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Milz und die Leber bei weitem den größten Teil der Bakterien entfernen.*

Auch von anderer Seite aus wurde diese Frage schon betrachtet; es wurden an *blockierten* bzw. *milzexstirpierten* Tieren die *Immunitätsvorgänge* untersucht. Dabei wurden bisher im einzelnen sich wiedersprechende Ergebnisse gezeitigt. Es ist aber zu bedenken, daß bei derartigen Untersuchungen verschiedene Tierarten zur Verwendung kamen; ferner, daß es nicht gelingt, mit den zur Verfügung stehenden Eingriffen das ganze R.E.S. auszuschalten. Wahrscheinlich kommt es bei allen Maßnahmen, die auf die Ausschaltung hinzielen, besonders aber bei der Blockade, nur zu einer temporären Lähmung mit nachfolgendem Reizzustand. So konnten *Neufeld* und *Meyer*[38]) feststellen, daß bei der Maus durch Entmilzung mit gleichzeitiger Eisenzuckerblockade die Ausbildung einer Immunität gehemmt wird. Nach *Meyer*[39]) geht durch gleichzeitige Splenektomie und Eisenzuckerblockade die artifizielle Immunität verloren. *Moretti*[40]) wies nach, daß Mäuse und Ratten nach der Splenektomie gegen Spirochäten empfindlicher sind als normale. Andererseits fanden *Nothaas* und *Mayeda*[41]) die Splenektomie bei experimenteller Lues bei Kaninchen ohne Einfluß auf den Infektionsverlauf. *Seiffert*[42]) sah bei Meerschweinchentuberkulose keine Beeinträchtigung des Krankheitsverlaufes durch Splenektomie. Dagegen konnte derselbe Autor feststellen, daß bei Meerschweinchen die Hautempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin durch die Blockade des R.E.S. wesentlich gesteigert wird; die Milzexstirpation war auch hierbei ohne Einfluß. *Seiffert* fand bei splenektomierten und blockierten Tieren sogar eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Paratyphusbazillen. Bei *Trypanosomeninfektion* war nach Milzexstirpation und Blockade die Morbidität der Tiere gesteigert. Analoge Ergebnisse erzielte *Kikuth*[43]). *Seiffert* fand auch bei *Rekurrensinfektionen* bei Mäusen eine Erhöhung der Morbidität durch Milzexstirpation oder Blockade, während bei Meerschweinchen auch bei dieser Infektion kein Einfluß zu erzielen war.

Für die *Herabsetzung* der *Immunitätslage* durch die *Ausschaltung* des R.E.S. sprechen die Versuche von *Kikuth*[43]), *Gonder* und *Rodenwald*[44]) und *Penschew*[45]). *Lauda* und *Kikuth*[46]) zeigten, daß Ratten nach der Splenektomie an der Bartonella-Anämie zugrunde gehen, während diese Erkrankung bei normalen Tieren nicht auftritt.

Vedder[47]) bestätigte diese Befunde und führte sie noch weiter, indem er die Tiere durch Reimplantation von Milzgewebe längere Zeit am Leben erhalten konnte. Analoge Feststellungen machten *Gonder* und *Rodenwald* an Hunden und Affen. Die Babesia canis kreist bei diesen Tieren nach Splenektomie monatelang im Blute, während sie bei normalen Hunden bald verschwindet. Bei entmilzten Affen zirkuliert im Gegensatz zu den normalen Tieren das Plasmodium Kochii. *Penschew* hat durch Milzexstirpation und Eisenzuckerblockade die hämolytische Fähigkeit des Serums gegenüber artfremden Blutkörperchen bei Mäusen so weit reduziert, daß die artfremden Blutkörperchen tagelang im Blute der Versuchstiere nachweisbar waren. *Kritschewski*[48]) und *Rubinstein*[49]) arbeiteten an rekurrensinfizierten Mäusen; die entmilzten Mäuse gingen bis 80 % der Tiere ein, während die normalen Tiere die Infektion überstanden. Wenn bei gleicher Versuchsanordnung nur die Hälfte der Milz entfernt wurde, dann überlebten auch diese Tiere die Infektion. Die klinischen Beobachtungen von *Muehlens* gehören wohl in das gleiche Kapitel. Dieser Autor fand, daß Malariakranke nach der Milzexstirpation schwere Rezidive erlitten. In einem Fall trat sogar bald Exitus ein. Ähnliche Mitteilungen liegen auch von *Nord* und *Mayer* vor.

Jungeblut[50]) versuchte auch für die Chemotherapie, insbesondere für die Salvarsantherapie, die Mitwirkung des R.E.S. zu beweisen. Seinen Feststellungen widersprach *Schloßberger*[51]).

Eine ganz besondere Beweiskraft für die Bildung von Immunkörpern durch das R.E.S. haben die Versuche von *Meyer* und *Löwenthal*[52]), die den Nachweis erbrachten, daß Gewebskulturen aus Lymphknoten und Milchflecken des Netzes von Kaninchen Agglutinine bilden, wenn sie kurz vorher mit abgetöteten Typhusbazillen behandelt waren. *Rauthmann*[53]) hat den Beweis erbracht, daß das Milzvenenblut reicher an Antikörpern (Hämolysinen und Agglutininen) ist als das periphere Blut.

Wenn diese experimentellen Ergebnisse sich teilweise widersprechen, so kann als Erklärung angeführt werden, daß bei den einzelnen Tierarten sicher eine verschiedene Disposition gegenüber den einzelnen Infektionserregern besteht, und auch der Funktionszustand des R.E.S. ein verschiedener ist. Schon die verschiedenen anatomischen Verhältnisse bei den üblichen Versuchstieren weisen darauf hin, daß die physiologische

Bedeutung der einzelnen Organe des R.E.S. eine verschiedene ist.

Außer diesen *inneren*, in der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Tierarten begründeten Unterschieden wird die Frage der Bedeutung des R.E.S. für die Immunitätslage noch dadurch kompliziert, daß offenbar auch *äußere* Faktoren dabei eine ausschlaggebende Rolle spielen. *Lauda* berichtete, daß Wiener Ratten nach Milzexstirpation an Bartonella-Anämie erkrankten, daß aber andererseits Ratten in Catania in Italien nach der Operation gesund blieben. Wenn nun aber der Wiener Stamm nach Catania gebracht wurde, erkrankten auch hier die Tiere ebenso wie in ihrer Heimat, während die italienischen Ratten nach Wien gebracht, so lange gesund blieben, solange sie gesondert gehalten wurden. Sobald sie mit den Wiener entmilzten Ratten zusammengebracht wurden, erkrankten sie ebenso wie diese. Dies beweist, daß auch äußerliche Einflüsse für die Durchbrechung der natürlichen Immunität von wesentlicher Bedeutung sind. *Man kann jedenfalls nach den bisher vorliegenden experimentellen Untersuchungen Bieling zustimmen, wenn er sagt, daß überall dort, wo der Körper selbständige Immunitätszustände entwickelt, einerlei, ob diese mit oder ohne Bildung von Antikörpern einhergehen, das R.E.S. notwendig ist.*

Nach diesen Feststellungen lag es nahe, die *Immunitätslage durch Zufuhr von Milz bzw. Milzextrakt zu steigern.*

Auf diesem Gebiete ist schon von *Schlack* im Anschluß an die Feststellung von *Paschen*[54]) gearbeitet worden. Letzterer konnte nachweisen, daß durch Milzexstirpation eine weit *geringere Immunitätsbildung* gegenüber dem *Vakzinevirus* auftrat. *Schlack*[75]) konnte nun durch Einverleibung eines eiweiß- und lipoidfreien Milzextraktes den Immunitätsgrad bei normalen Tieren gegen Vakzinevirus erhöhen. Ebenso wurden die Abwehrkräfte gegenüber Diphtheriebazillen und Staphylokokkeninfektionen gesteigert.

Louros[55]) behandelte Mäuse prophylaktisch und therapeutisch mit Milzlipoiden und stellte bei Streptokokkeninfektion eine weit größere Abwehrkraft der Versuchstiere im Vergleich zu den Kontrolltieren fest. Parallelversuche mit Kohlehydraten, Eiweißstoffen, Metallsalzen, Kohle, Pufferlösung und Vitaminen haben ergeben, daß diese Substanzen weit weniger wirksam sind. *Louros* glaubt daraus die Anwendung der Milzextrakte zur Stoffwechseltherapie der Sepsis empfehlen zu können.

Therapeutische Versuche mit Milzextrakten sind schon früher von *Bayle*[56]) angestellt worden, der nach seinen tierexperimentellen Untersuchungen Milzextrakte auch bei menschlicher Tuberkulose empfahl. Seine Erfahrungen erstreckten sich auf fast sämtliche Formen der Tuberkulose; er konnte tatsächlich auch über günstige Erfolge berichten.

Ähnliche klinische Versuche wurden auch von *Fliegel*[58]) und *Löffler*[57]) bei chirurgischer Tuberkulose angestellt. Beide Autoren berichteten ebenfalls über günstige Erfahrungen. Ebenso sahen *Ruttgers* und *Kamsler*[59]) von dieser Therapie gute Erfolge. In jüngster Zeit hatte auch *Diessl*[60]) aus der orthopädischen Anstalt in Wien günstige Erfolge mit der parenteralen Verabreichung von Milzextrakt bei chirurgischer Tuberkulose und sah auch bei schwerster Kachexie gute Erfolge bei dieser Behandlung. *Schröder*[61]) zeitigte dieselben Ergebnisse bei Tierversuchen.

Wenn die Erfahrungen mit der *Milzmedikation* bei *Tuberkulose* auch noch keineswegs endgültig abgeschlossen sind, so geben die damit erzielten Ergebnisse doch gewisse Grundlagen für die Beurteilung der *Steigerung* der *Abwehrfunktionen* durch diese Therapie.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bisher in therapeutischer Hinsicht verschiedene Autoren bei tuberkulösen Prozessen mannigfacher Art Erfolge gesehen haben. Im Tierversuch war es bisher einwandfrei bei Streptokokkeninfektionen gelungen, eine sichere Beeinflussung durch Milzextrakt zu demonstrieren.

Bevor ich zur Besprechung meiner eigenen Versuche in dieser Richtung übergehe, möchte ich noch erwähnen, daß die Antikörperbildung auch mit der Hormonproduktion in gewissen Zusammenhängen steht. Adrenalin bewirkt nach den Untersuchungen von *Borchardt*[63]) und *Mandelstamm*[62]) eine Reizung des R.E.S. In den späteren Darlegungen wird gezeigt werden, daß es tatsächlich gelingt, außer durch Adrenalin und Hypophysin auch durch andere Organextrakte den Agglutinationstiter weit stärker als bei der unspezifischen Reizung zu steigern.

Eigene Untersuchungen über Organextrakte des retikulo-endothelialen Systems.

Nach dieser einleitenden Übersicht gehe ich auf meine eigenen Untersuchungen näher ein. Ich war bemüht festzustellen, *ob die Immunitätslage bei infizierten Tieren durch Zu-*

fuhr von Milz- bzw. anderer Organextrakte, die hauptsächlich Retikulo-Endothelien enthalten, zu beeinflussen ist. Es kamen in Frage *Milz-, Leber-* und *Lungenextrakte.* Es wurden zuerst Mäuse mit *Streptokokken* infiziert und gleichzeitig mit verschiedenen Organextrakten behandelt. Zur Verwendung kamen dabei *eiweißhaltige* und *eiweißfreie* Organextrakte. Außerdem verwandte ich noch *Katalaselösung,* mit der *Tutsch*[64]) bei Grippe und Tuberkulose gute Erfolge erzielte.

Versuchsanordnung.

Benutzt wurden folgende Präparate:

1. *Milzextrakte R 8, R 9* und *M 12.* R 8 sind eiweißhaltig, R 9 eiweißfrei. 1 ccm dieser Extrakte entspricht 10 g Frischorgan. M 12 ist ein eiweißfreies Extrakt, von dem 1 ccm 25 g Frischorgan entspricht; es stellt also ein hochkonzentriertes Präparat dar.
2. *Lungenextrakte P 8, P 9* und *P 12.* Diese verhalten sich bezüglich Konzentration und Eiweißgehalt ebenso wie die eben angeführten Milzpräparate mit den gleichen Kennziffern.
3. *Leberextrakte H 8* und *H 1.* H 8 ist eiweißhaltig. H 1 ist eiweißfrei.
4. *K = Katalaselösung.*

Alle Extrakte waren *wässeriger* Natur. Sie wurden von der *Chemischen Fabrik Promonta* (Hamburg) hergestellt und einer ständigen physiologischen Kontrolle unterzogen, die von mir wiederholt wurde. So wurde zum Beispiel M 12, also das konzentrierte Milzextrakt, das praktisch eiweißfrei war, bei Mäusen in der Menge bis zu 0,4 ccm intravenös und subkutan bis zu 0,7 ccm vertragen.

Die für die Infektion benutzten Bakterienaufschwemmungen wurden in der Weise hergestellt, daß die Bakterien 24stündigen Bouillonkulturen entnommen und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurden. Sämtliche Bakterienstämme wurden vorher ausgewertet und die tödliche Grenzdosis bestimmt. Die Versuche wurden öfter wiederholt, so daß eine gewisse Konstanz der Stämme angenommen werden konnte.

Benutzt wurden mehrere Streptokokkenstämme, Pneumococcus planus, Rotlauf, Hühnercholera, Kückenruhr, mehrere mäusepathogene Tuberkulosestämme, ein menschenpathogener Tuberkulosestamm, Rattin, Staphylococcus aureus, Trypanosomen und Rekurrensstämme.

Es wurden stets Reihenuntersuchungen angestellt und diese wiederholt. Die Versuchsreihen zerfallen in *prophylaktische* und *therapeutische*. Bei den *prophylaktischen* Versuchen wurde mit den jeweiligen Extrakten einige Tage lang vorbehandelt und dann die Infektion vorgenommen. Bei den *therapeutischen* Versuchen erfolgte die Infektion und Injektion von Organextrakten gleichzeitig. Die Extrakte wurden subkutan, intramuskulär oder intraperitoneal injiziert. Nähere Angaben über die Versuchsanordnungen befinden sich bei jedem einzelnen Versuch.

Versuch I.

40 Mäuse wurden intraperitoneal mit Streptokokkenaufschwemmung 1:10 bis 1:100000 infiziert, gleichzeitig erhielten die Tiere 0,3 ccm der genannten Extrakte ebenfalls intraperitoneal.

Das Ergebnis zeigt Tabelle 1.

Tabelle I. *Mäuseversuch.*

Infektion mit Scharlach-Dickstamm. Infektion und Behandlung gleichzeitig.

Verdünnungen	P_8	P_9	R_8	R_9	H_1	H_8	K	Kontrollen
1 : 10	† 2. Tg.	lebt	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 1. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.
1 : 100	lebt	lebt	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.	† 2. Tg.
1 : 1 000	lebt	† 2. Tg.	† 3. Tg.	† 2. Tg.	† 1. Tg.	lebt	† 2. Tg.	† 2. Tg.
1 : 10 000	lebt	lebt	lebt	lebt	† 1. Tg.	† 1. Tg.	† 2. Tg.	† 3. Tg.
1 : 100 000	lebt	lebt	lebt	lebt	† 4. Tg.	† 4. Tg.	† 4. Tg.	† 6. Tg.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, war die Wirkung keine übereinstimmende. Wenn man sich das R.E.S. als ein einheitliches Organsystem vorstellt, dann konnte man annehmen, daß die Wirkungsweise des Leber- und Milzextraktes eine gleichsinnige, wenn auch dem Grade nach verschiedene ist. Wider Erwarten verhielten sich die Tiere, die mit eiweißfreiem und eiweißhaltigem Leberextrakt oder Katalaselösung behandelt wurden, ebenso wie die unbehandelten Kontrolltiere. Dagegen zeigten sich auch merkwürdigerweise die Lungenextrakte als sehr wirksam. Interessant war ferner auch die Feststellung, daß *eiweißfreie* Extrakte die gleiche Wirksamkeit hatten wie *eiweißhaltige*, während a priori doch angenommen werden müßte, daß eiweißhaltige Substanzen wirksamer sind als eiweißfreie, worauf von verschiedenen Seiten mehrfach hingewiesen wurde.

Es ist bekannt, daß Eiweißkörper hauptsächlich von den Kupferschen Sternzellen in der Leber und den Sinusendothelien und Retikulumzellen der Milz abgefangen werden (*Siegmund, Öller*). *Büngeler*[65]) wies eine deutliche Vergrößerung der Milz,

Leber und der Nieren durch Kaseosaninjektionen nach. Diese Schwellung erreichte ihren Höhepunkt 24 Stunden nach der Injektion und klang dann wieder ab. Er bezeichnete diese Veränderungen als *Endothelaktivierung* der Milz. Während der Anschwellung fand er in der perifollikulären Zone der Milz eine starke Anreicherung polymorphkerniger Leukozyten bei gleichzeitiger Schwellung der Sinusendothelien und Retikulumzellen mit Auflockerung der Zellkerne, die infolgedessen nur schwach färbbar sind. Die Vorgänge gehen mit einer Stoffwechselsteigerung einher, die *Büngeler* veranlaßte, die Endothelaktivierung als eine akute, exsudative Entzündung anzusehen.

Es ist sehr wohl möglich, daß die günstige Beeinflussung von Infektionskrankheiten durch die parenterale Eiweißtherapie durch die Endothelaktivierung zustande kommt. In Parallele zu dieser Auffassung kann auch die Zunahme von Antikörpern der Immuntiere nach parenteraler Eiweißzufuhr zurückgeführt werden. Auf diese Frage werde ich noch näher eingehen.

Aus dem Versuch geht jedenfalls hervor, daß es sich bei den erzielten Erfolgen keineswegs um eine *unspezifische* Reizung handelt, weil dann die eiweißhaltigen Extrakte die eiweißfreien an Wirksamkeit hätten übertreffen müssen. Weiterhin geht daraus hervor, daß es sich nicht um eine *Allgemeinwirkung* des retikulo-endothelialen Systems handelt. Die verschiedene Fähigkeit der einzelnen Organe, Bakterien aus dem Blutkreislauf abzufangen, ist bekannt. So haben *Manvaring* und *Fritschen* in Durchströmungsversuchen gezeigt, daß zum Beispiel die Leber weit weniger Bakterien abfängt als die Milz. Ähnliche Ergebnisse liegen auch von *Sramlik* und *Hahn*[66]) vor. *MacGoven*[67]) fand bei Kaninchen, daß parenteral zugeführte, artfremde Blutkörperchen sich wesentlich zahlreicher in der Leber als in der Milz anhäuften und machte darauf aufmerksam, daß die Antigene je nach ihrer Art bei verschiedenen Tierarten in verschiedenen Organen abgefangen werden. Trotzdem besteht die Auffassung von *Aschoff* und *Landau*[70]) zu Recht, daß die Milz den hauptsächlichen Ort der Immunkörperbildung darstellt. Dies geht auch aus den Arbeiten von *Pfeiffer* und *Marx* hervor, die an Kaninchen, die mit Choleravibrionen immunisiert wurden, feststellen konnten, daß in den ersten Tagen die Milz reicher an Schutzstoffen war als das Blut, während sich das Verhältnis nachher umkehrte. Ähnliche Ergebnisse hatte *von Emden*[68]), der in der Milz einen höheren Agglutiningehalt als im Blutserum feststellen konnte, wenn die Versuchstiere mit dem Bacillus aerogenes behandelt wurden.

Cantacucéne[69]) konnte bei subkutaner Injektion von Pferdeserum bei Kaninchen zuerst in der Milz Präzipitine nachweisen.

Alle diese Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß die *Milz* in erster Linie für die *Abwehrfunktion* des Organismus gegenüber verschiedenartigen Antigenen in Betracht kommt. Dafür spricht auch, daß in der angeführten Versuchsreihe die *Milzextrakte* den *Leberextrakten* überlegen waren.

Bedeutungsvoll ist das Verhalten der Lungenextrakte. Mit derartigen Extrakten ist in dieser Richtung, soweit ich sehe, noch nicht gearbeitet worden. Nach den Versuchsergebnissen erscheint es nicht ausgeschlossen, daß bei manchen Bakterienarten vielleicht das *Lungenendothel* eine *immunbiologische* Rolle spielt, die derjenigen der übrigen Schutzkräfte des Organismus überlegen ist. Es ist wahrscheinlich, daß einzelne *Partialfaktoren* des R.E.S. bei verschiedenen Infektionen eine nach ganz bestimmter Richtung ausgehende Wirkung ausüben, und unter diese Faktoren wird man wohl auch die bisher unbeachteten Lungenendothelien einreihen müssen. In diesem Sinne kann man sich von der Wirkungsweise des Lungenextraktes eine Vorstellung machen.

Da die *Einzelfaktoren* des R.E.S. aber außerdem bei verschiedenen Tierarten eine verschiedene Rolle in der Abwehr von Infektionen spielen, können die Ergebnisse der Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Dies wird auch klar, wenn man die Wirkungsweise des Leberextraktes verfolgt. In der ersten Versuchsreihe hatte die Zufuhr des Leberextraktes keinerlei Wirkung, diese änderte sich aber wesentlich bei Verwendung anderer Bakterienstämme, wie dies noch aus weiteren Versuchsreihen hervorgehen wird.

Im Gegensatz zu der bisherigen Versuchsanordnung habe ich in der folgenden Versuchsreihe das konzentrierte, eiweißfreie Milzextrakt (12) und das Eiweißpräparat Aolan verwendet, und zwar habe ich die Präparate nicht therapeutisch, sondern prophylaktisch verabreicht und dieselben nicht intraperitoneal, sondern intramuskulär injiziert. Die Versuchsanordnung war folgende: Alle 2 Tage bekamen die Tiere 0,2 ccm Aolan oder konzentrierten Milzextrakt (M 12), im ganzen 4mal intramuskulär, und wurden dann mit der angegebenen Verdünnung 1:10, 1:30 und 1:50 intraperitoneal infiziert.

Bei Infektion von Mäusen mit *Rattin, Geflügelcholera* und einem *mäusepathogenen Tuberkelbazillenstamm* war ein Einfluß der Extrakte nicht zu erkennen.

Tabelle IV. *Streptokokken.*

Am 29. XI. 29 Mäuse mit Streptokokken infiziert, 0,3 ccm, in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 30, 1 : 50.

1 Öse Streptokokken auf 1 Röhrchen Bouillon, 12—24^h im Brutschrank.
Die Hälfte der Mäuse war mit Aolan, die andere Hälfte mit M_{12} vorbehandelt.

Verdünnungen	nach 2 Tagen		nach 3 Tagen		nach 4 Tagen		nach 4 Tagen	
	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}
1 : 10	†	lebt		lebt		lebt		lebt
1 : 30	lebt	lebt	lebt	lebt	†	lebt		lebt
1 : 50	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	†	lebt

Mit Aolan und konzentriertem eiweißfreiem Milzextrakt (M 12) behandelte ich 6 Mäuse prophylaktisch und infizierte dann mit dem *Kückenruhrerreger.* Auch hierbei zeigte sich wieder eine sichere Wirkung des Milzextraktes.

Tabelle VIII. *Kückenruhr.*

Am 29. XI. 29 Mäuse mit Kückenruhr infiziert, 0,3 ccm, in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 30, 1 : 50.

1 Öse Kückenruhr auf 1 Röhrchen Bouillon, 12—24^h im Brutschrank.
Die Hälfte der Mäuse war mit Aolan, die andere Hälfte mit M_{12} vorbehandelt.

Verdünnungen	nach 2 Tagen		nach 3 Tagen		nach 4 Tagen		nach 5 Tagen	
	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}	Aolan	M_{12}
1 : 10	†	lebt		lebt		lebt		lebt
1 : 30	lebt	lebt	lebt	†	†			
1 : 50	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	†	lebt

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in Tabelle IV. Alle 2 Tage bekamen die Tiere 0,2 ccm Aolan oder konzentrierten Milzextrakt, im ganzen 4mal intramuskulär, und dann wurden sie mit den angegebenen Verdünnungen infiziert. Gerade bei diesen beiden Tabellen IV und VIII sieht man den Unterschied gegenüber der reinen Eiweißwirkung zugunsten der Organextrakte.

Über meine Versuchsreihen von Trypanosomen und Rekurrens werde ich an anderer Stelle berichten.

Um in der praktischen Auswertbarkeit meiner Versuchsergebnisse weiterzukommen, habe ich zu den folgenden Versuchen *Meerschweinchen* herangezogen. Ich ging dabei von der Auffassung aus, daß, wie *Bieling* das schon betonte, die bei bestimmten Tierarten gewonnenen experimentellen Erfahrungen keineswegs auch auf andere Tierarten immer übertragbar sind. Andererseits ist aber eine Wirkung der Organextrakte auf

immunbiologische Vorgänge bei Mäusen sehr deutlich, und experimentelle Arbeiten von anderer Seite ermutigen ebenfalls zu weiteren Untersuchungen. Dabei ist zu bemerken, daß die Organextrakte selbst nicht *bakterizid* wirken. Es ist aber aus den Arbeiten von *Gins* und *Jermoljewa*[73]) bekannt, daß Milzzusätze zu Diphtheriekulturen zwar das morphologische Aussehen der Bazillen nicht ändern, wohl aber ihre Tierpathogenität vernichten. Ähnliche Versuche sind von mir hier in Bearbeitung.

Um nun den Einfluß von Organextrakten genau zu verfolgen, habe ich zunächst Meerschweinchen intrapulmonal mit einem bekannten tierpathogenen *Tuberkulosestamm* infiziert, der mir freundlicherweise vom Institut für Tuberkuloseforschung in Hamburg-Eppendorf überlassen wurde. Ich ging dabei so vor, daß ich eine Bakteriensuspension herstellte und davon 0,003 mg intrapulmonal injizierte. Im ganzen wurden 80 Meerschweinchen diesem Versuch unterzogen, von denen je 20 mit Milzextrakt bzw. Lungenextrakt behandelt wurden. Der Versuch lief vom 27. November 1928 bis 1. Dezember 1928. Die Tiere erhielten regelmäßig intramuskulär im Abstand von 3 Tagen Milz- resp. Lungenextrakt.

Der Krankheitsverlauf ist bei experimenteller Tiertuberkulose bekanntlich mit aller Vorsicht zu beurteilen. Ich verweise nur auf die Erfahrungen bei Tieren, die mit Tuberkulin vorbehandelt waren, die zeigten, daß Tiere, die im Anfang im Vergleich zu Kontrolltieren keine Symptome einer Tuberkulose aufwiesen, nach längerer Zeit doch erkrankten, nach 8 Wochen genau dieselbe Ausbreitung an allen Organen hatten und trotz dieser scheinbaren Verzögerung mit den Kontrolltieren zusammen starben. Ich habe es daher vorgezogen, die Versuchstiere nach 9 Wochen zu töten. Hierzu veranlaßte mich auch der Umstand, daß man bei Tierversuchen stets damit rechnen muß, daß durch das Hinzutreten einer anderen Tierseuche zahlreiche Tiere zugrunde gehen, wodurch die Endergebnisse natürlich verschleiert werden. Während der Durchführung der Versuche verlor ich auch alle mit Milzextrakt behandelten Tiere und ihre Kontrollen infolge einer Seuche, während die mit Lungenextrakt behandelten Tiere und ihre Kontrollen, die in anderen Ställen untergebracht waren, verschont blieben, so daß sie fast alle zur Sektion kamen. Das Ergebnis zeigt die Tabelle IX.

Aus der Tabelle kann man doch soviel entnehmen, daß der Erkrankungsgrad bei den mit Lungenextrakt behandelten Tieren ein weit geringerer war, als bei den unbehandelten. Weitere

Tabelle IX.

Tuberkulose infizierte Meerschweinchen behandelt mit P_9.

Versuchsdauer vom 27. IX. 28 bis 1. XII. 28.

Kontrollen		Behandelte Tiere	
Nr.	Grad der Erkrankung	Nr.	Grad der Erkrankung
30	++++	18	+
32	+	11	++
33	++	2	+++
35	++++	3	++
36	++++	4	++
38	++++	7	++++
39	++++	12	++
42	++++	14	+++
44	++++	15	makroskop. o. B.
45	++++	17	+++
46	+++	20	++++
47	++++	21	++++
37	++++	22	++
		23	makroskop. o. B.
		13	makroskop. o. B.

Versuche wurden durch den Ausbruch einer Tierseuche leider vereitelt, so daß ich sämtliche Versuchstiere einbüßte. Aus diesem Grunde bin ich in der Klärung der Verhältnisse bei Meerschweinchen noch nicht weitergekommen, ich glaube aber, daß es sich lohnen würde, dieser Frage weiter nachzugehen.

Bedeutungsvoll erschien mir auch die Frage der Beeinflußbarkeit von *Hautinfektionen* bei Meerschweinchen durch Organextrakte. Ich infizierte mit *Staphylokokken* und mit *Koli*. Durch *Dolds*[74]) Untersuchungen ist bekannt, daß nach der Art der Nekrosebildung bei intrakutaner Applikation einzelne Koliarten voneinander unterschieden werden können.

Ich behandelte 6 Meerschweinchen 14 Tage vor der Infektion mit Organextrakten. Die Tiere erhielten wöchentlich 2mal 3 ccm der betreffenden Extrakte. Nach dieser Zeit setzte ich dann eine intrakutane Quaddel mit 0,3 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur von Koli.

Tabelle X. *Vorbehandlung von Meerschweinchen.*

Nach 14 Tagen intrakutane Infektion mit Koli.

P_8	Nekrose † nach 8 Tagen.
P_9	Nekrose
H_8	Starkes Ulcus 2 cm lang, 1 cm breit
H_9	Starke Nekrose mit Infiltration
R_8	Anfangs Entzündung und Rötung, nach 8 Tagen o. B.
R_9	Anfangs Entzündung und Rötung, nach 8 Tagen o. B.

Betrachten wir daraufhin die Tabelle X, so war also von Lungen- und Leberextrakten keine Wirkung zu sehen, dagegen war das Milzextrakt wirksam.

Nach diesen und den früheren Versuchen erschien es wahrscheinlich, daß die Milz das Hauptorgan der Immunkörperbildung ist und nur bei Ausfall der Milzfunktionen das übrige R.E.S. eintritt. Andererseits könnte man sich aber auch vorstellen, daß einzelne von spezifischen Infektionserregern ausgehende Reize für einen Partialfaktor des R.E.S. und nur für diesen adäquat sind, so daß nur dieser Faktor zur Abwehr angeregt wird. Auf diese Weise könnte man sich die in früheren Versuchen beschriebene Wirksamkeit des Lungenextraktes in solchen Fällen erklären, in denen Milzextrakt eine geringere Wirkung zeigte.

Ich schließe hier einen prophylaktischen Kontrollversuch an. Ich gebrauchte bei Staphylokokkeninfektion Aolan. Als Versuchstiere dienten wieder Meerschweinchen. Die Versuche *Büngelers* zeigten, worauf ich schon hingewiesen habe, daß auch die Aolanwirkung als retikulo-endothelialer Reiz aufgefaßt werden muß (Tabelle XIa und b).

Tabelle XI a.

Am 14. XI. 29. 5 Meerschweinchen mit 0,5 ccm Staphylokokken infiziert. 1 Öse Staphylokokken auf 1 Röhrchen Bouillon, 12—24 h im Brutschrank. Dann Meerschweinchen 1—5 mit Aolan gespritzt. Zuerst täglich mit 0,5 ccm, später jeden Tag mit 1 ccm.

Meerschwein	nach 2 Tg. Nekrose	nach 5 Tg. Nekrose	nach 7 Tg. Nekrose	nach 9 Tg. Nekrose	nach 11 Tg. Nekrose	nach 13 Tg. Nekrose	nach 15 Tg. Nekrose	nach 18 Tg. Nekrose
1	2,0:1,5	2,5:3,0	4,0:2,5	4,0:2,0	3,5:1,0	4,2:1,2	2,0:0,8	1,5:
2	1,5:2,0	2,7:3,0	1,0:3,0	1,0:2,0	0,9:1,9	0,8:0,9	Narbe	Narbe
3	1,0:2,5	1,8:2,0	1,5:2,2	1,0:2,0	1,0:1,3	0,8:1,2	Narbe	Narbe
4	1,0:1,0	1,7:1,5	2,0:1,4	2,0:1,0	1,0:1,0	0,8:0,4	0,5:0,5	Narbe
5	1,0:1,0	1,7:2,0	1,2:1,5	0,7:1,1	0,6:0,3	0,3:0,2	Narbe	Narbe

Tabelle XI b.

Am 14. XI. 29. 5 Meerschweinchen mit 0,5 ccm Staphylokokken infiziert. 1 Öse Staphylokokken auf 1 Röhrchen Bouillon, 12—24 h im Brutschrank. Dann Meerschweinchen 6—10 mit M_{12} gespritzt. Zuerst täglich mit 0,5 ccm, später jeden Tag mit 1 ccm.

Meerschwein	nach 2 Tg. Nekrose	nach 5 Tg. Nekrose	nach 7 Tg. Nekrose	nach 9 Tg. Nekrose	nach 11 Tg. Nekrose	nach 13 Tg. Nekrose	nach 15 Tg. Nekrose	nach 18 Tg. Nekrose
6	1,75:2,25	1,0:2,0	1,5:0,7	0,4:1,2	fast verheilt	verheilt	Narbe	Narbe
7	1,0:2,0	2,0:2,0	2,0:1,0	1,5:1,1	1,7:0,7	1,0:0,5	Narbe	Narbe
8	1,0:2,0	2,0:2,0	2,0:1,3	1,2:0,4	fast verheilt	verheilt	Narbe	Narbe
9	1,0:2,0	1,8:2,0	1,5:2,0	1,0:2,0	1,7:0,5	verheilt	Narbe	Narbe
10	1,5:3,0	1,0:2,8	0,6:0,3	0,3:0,8	fast verheilt	verheilt	Narbe	Narbe

Die Tiere wurden erst täglich mit 0,5 ccm, später jeden zweiten Tag mit 1 ccm Milzextrakt M 12 und Aolan behandelt. Wenn man auch schon nach 5 Tagen aus den Tabellen einen Unterschied im Verhalten der Tiere erkennen kann, so tritt dieser deutlich doch erst am elften Tage in Erscheinung. Das Milzextrakt erwies sich bis auf einen Ausnahmefall wirksamer als Aolan. Der Unterschied war noch größer als das aus der Tabelle hervorzugehen scheint. In vivo zeigte sich tatsächlich, daß Milzextrakt dem Aolan wesentlich überlegen.

Denselben Versuch wiederholte ich mit der Modifikation, daß ich statt der Bakterien Toxine wählte. *Schlack* sah bei parenteraler Milzzufuhr die Abwehrkräfte gegenüber Diphtheriebazillen gesteigert und regte auch auf Grund seiner Versuche an, Tieren, die zur Gewinnung von Immunsera verwendet werden, Milz zu verabreichen. Ich wählte nun für meine Versuche Diphtherietoxin und ging so vor, daß ich Meerschweinchen 14 Tage lang mit Aolan bzw. Milzextrakt vorbehandelte und dann intrakutan in einer Verdünnung von 1:10 Diphtherietoxinlösung verabreichte. Es zeigte sich dabei kein Unterschied in der Wirkung des Aolan und des Milzextraktes (Tabelle XII).

Tabelle XII.

Am 7. XII. Meerschweinchen, die entweder mit M_{12} oder mit Aolan vorbehandelt waren, mit Diphtherietoxin in Verdünnung 1:10 gespritzt, 0,2 ccm.

Meerschweinchen	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 7 Tagen	nach 12 Tagen
Aolan	Nekrose	Nekrose	Nekrose	Nekrose
1	hirsekorngroß, oberflächlicher Schorf	2,0:2,0	1,0:0,6	verheilt
2	1,3:0,9 am Rande oberflächlicher, in der Mitte tiefergreifende Nekrose	2,5:2,0	1,0:0,5	verheilt
3	1,3:0,5 oberflächlicher Schorf	3,2:2,0	1,5:1,5	verheilt
4	1,0:1,0 oberflächlicher Schorf	2,5:2,0	1,5:1,0	verheilt
M_{12}				
6	hirsekorngroß		1,2:0,5	besser verheilt, als mit Aolan vorbehandelte Tiere
9	1,0:0,2 oberflächlich	1,6:1,6	0,5:0,5	besser verheilt, als mit Aolan vorbehandelte Tiere
10	1,3:1,3	2,0:2,0	1,5:1,2	schlechter verheilt, als mit Aolan vorbehandelte Tiere

Ebenso einflußlos war die Gabe von Milzextrakt bei Mäusen, an denen Tetanustoxin ausgewertet wurde. Die Mäuse wurden

mit Tetanustoxin in der Verdünnung von 1:100 bis zu 1:1000000 in einer Menge von 0,6 ccm subkutan behandelt und bei einem Teil 0,2 Milzextrakt (M 12) subkutan zu gleicher Zeit injiziert. Der Ablauf der Vergiftungserscheinungen war bei den mit Extrakt behandelten Tieren der gleiche wie bei den Kontrolltieren (Tabelle XIII).

Tabelle XIII. *Tetanustoxin-Prüfung.*

Toxin vom 24. II. 30.

Dosis		25	26	27	28
		ohne Extrakt			
1/1000	0,5	sehr stark	+		
1/10000	0,5	stark	sehr stark	+	
1/100000	0,5	Spur	deutlich	stark	sehr stark
1/1000000	0,5	0	Spur	Spur	Spur
		Toxin und 0,2 Extrakt skt.			
1/1000	0,5	sehr stark	+		
1/10000	0,5	stark	sehr stark	+	
1/100000	0,5	Spur	deutlich	stark	sehr stark
1/1000000	9,5	0	0	Spur	Spur

Hierauf versuchte ich Tetanustoxin-Antitoxingemisch mit und ohne Milzextrakt an Mäusen auszuwerten. Man konnte ja annehmen, daß in dem vorigen Versuch vielleicht doch das Verhältnis zwischen Giftmenge und Extrakt ein zu ungünstiges war. Ich injizierte deswegen diesmal 0,5 ccm Milzextrakt und hoffte außerdem durch die Verbindung Toxin-Antitoxingemischen ebenfalls noch das Verhältnis günstiger zu gestalten. Doch auch diesmal zeigt die Tabelle deutlich den völlig gleichmäßigen Ablauf der mit Extrakt vorbehandelten, wie der nur mit Tetanusantitoxingemischen injizierten Tiere (Tabelle XIV).

Tabelle XIV.

Prüfung von Tetanustoxin-Antitoxin-Gemisch, an Mäusen ausgewertet.

Prüfung 18. II. 30.

Toxin	19	20	21	22	23
0,8	0	Spur	deutlich	deutlich	deutlich
1,0	Spur	stark	sehr stark	+	
1,2	deutlich	+			
1,4	deutlich	+			
		Dasselbe und 0,5 ccm Extrakt.			
0,9	+				
1,0	Spur	deutlich	sehr stark	+	
1,2	deutlich	sehr stark	+		
1,4	stark	+			

Diese so völlige Wirkungslosigkeit mutet zunächst schwer verständlich an, da nach diesen Befunden ein Unterschied in der Wirkung von Milzextrakt auf die Tätigkeit der Bakterien gegenüber ihren Toxinen hervorgeht. Ganz im Einklang mit diesen Ergebnissen steht aber, daß wir von den Beziehungen des R.E.S. zu den Toxinen äußerst wenig wissen. *Pfeiffer* und *Standenath*[76]) sahen durch Blockade gerade umgekehrt einen Schutz beim Tier gegenüber Tryspinvergiftung. Besonders erwähnenswert sind die Arbeiten von *Bieling* und *Gottschalk*, die fanden, daß mehr als die Hälfte des Tieren injizierten Toxins hauptsächlich in der Milz und Leber gefunden wird. Andererseits konnten *Bieling* und *Jungeblut* nachweisen, daß die Milzexstirpation und Blockade bezüglich der Tetanustoxinwirkung bei Mäusen ohne Belang ist. Es wäre sehr gut vorstellbar, daß die Toxine eine gewisse Affinität zu dem R.E.S. zeigen, ob aber durch das R.E.S. eine Entgiftung vorgenommen wird, ist bisher noch nicht sicher bewiesen. Es ist daher auch im Rahmen unserer bisherigen Ergebnisse durch diese obenerwähnten Befunde kein Gegensatz entstanden, sondern sie fügen sich völlig in das Bild ein, welches man sich über die Wechselwirkung von Toxinen und R.E.S. einerseits und Bakterien und R.E.S. andererseits gemacht hat.

Gibt man Rotlaufserum und Milzextrakt zusammen, so tritt keine stärker schützende Wirkung bei mit Rotlauf infizierten Mäusen auf als bei alleiniger Gabe von Serum (Tabelle XV).

Tabelle XV. *Auswertung von Pferde-Serum* (*allein*).

	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0,0025	0	0	0	0	0	kr.	kr.	†	
0,005	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,008	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mit 0,3 Milzextrakt.									
0,0025	0	0	0	kr.	m.	†			
0,005	0	0	0	0	0	0	0	kr.	†
0,008	0	0	0	0	0	0	0	0	kr.
0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Meine weiteren Versuche erstreckten sich auf *Pferde*. Ich verzichtete auf die übrigen Organextrakte und verabreichte allein das Milzextrakt. Einerseits weil es sich um kostbares Versuchsmaterial handelte, andererseits weil dieses Extrakt bei den

früheren Versuchen am stärksten auf die Antikörperbildung eingewirkt hatte. Bei Verwendung von Pferden zu Versuchszwecken hat man den Vorteil, daß die Immunbiologie des Pferdes schon vollkommen bearbeitet und man in der Lage ist, die Immunitätslage genau messen zu können. Es ist bekannt, daß es Pferde gibt, die auf eine Immunisierung nicht ansprechen, die also refraktär sind. Ähnliche Zustände sind aus der menschlichen Pathologie bekannt. Bedeutungsvoll sind diese Fälle für die aktive Diphtherieimmunisierung. Darauf sind wohl auch die mehrfachen Erkrankungen einzelner Menschen an Masern zurückzuführen, weil diese eben nicht in der Lage sind, während der ersten Erkrankung Antikörper zu bilden, die sonst vor einer Reinfektion schützen.

Bisher ist schon mit den verschiedensten Mitteln versucht worden, die Antikörperbildung bei den Serumpferden zu steigern. Dies ist aber nur möglich, wenn durch vorhergehende Antigeninjektion die Produktion von spezifischen Antikörpern gelungen ist. Es wurde unter diesen Umständen festgestellt, daß durch eine sekundäre Infektion, zum Beispiel mit Eitererregern, oder nach der Injektion von unspezifischen Reizstoffen eine Erhöhung der Antikörperbildung erreicht werden kann. Besonders bekannt ist die Metallsalzzufuhr zu diesem Zwecke. *Walbum* und *Moerch*[77]) und *P. Th. Müller*[78]), *Schmidt*[79]) und *Pico*[80]) benutzen Manganchlorür und Berrylliumchlorid, *Müller* zinksaures Natrium, *Reiter*[81]) Salvarsan, *Singer*[82]) konnte mit Manganchlorid die Bildung von Agglutininen bei Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen erzeugen. *Salomonson*[83]) und *Madsen*[84]) erreichten durch Pilokarpin Steigerung der Diphtherieantitoxinbildung, die allerdings auch durch Aderlässe zu erzielen war. *Müller* konnte mit Hetol, *Fürst*[85]) mit Methylenblau, *Madsen-Tallquist*[86]) mit Pyrogallol eine Erhöhung des Antitoxintiters erreichen.

Alle diese Methoden haben verschiedene Nachteile:

1. Die Steigerung der Antikörperbildung tritt daraufhin nicht immer ein;
2. ist die an sich aussichtsreichste Metallbehandlung technisch recht schwierig durchzuführen und hat auch noch den Nachteil, daß
3. wenn auch ein Antikörperanstieg erreicht wird, bei der Lagerung der Sera doch ein so starker Antikörperschwund eintritt, daß der Titeranstieg wieder völlig verloren geht [*Becker*[87])];

4. ist ein weiterer Nachteil, daß gerade Tiere, die schlecht zu immunisieren sind, und deren Serum nur niedrige Antitoxinwerte erreicht, auf diesem Wege nicht zu gesteigerter Antikörperbildung veranlaßt werden können.

Kurz gesagt haben alle diese Methoden wohl einen theoretischen, aber kaum einen praktischen Wert. Das trifft auch für das Verfahren von *Ramon*[88]) zu, der Tapioka einzuführen versuchte.

Nachdem wir auf Grund der Auffassung, die wir uns nach den bisherigen Untersuchungen über die Rolle des R.E.S. bilden konnten, annehmen mußten, daß es sich bei der Milzzufuhr nicht um eine unspezifische Reizung handelt, sondern daß eine spezifische Steigerung der Abwehrfunktion vorliegt, waren meine Untersuchungen über den Einfluß von Milzextraktinjektionen auf solche Tiere, die der Gewinnung von Immunsera dienen, von besonderem Interesse.

Das zu meinen Versuchen nötige Tiermaterial wurde mir liebenswürdigerweise von Herrn Dr. *Enoch*, dem Leiter des Hamburger Serumwerkes Ruete-Enoch, und von Herrn Dr. *Lustig*, dem Leiter der Gesellschaft für Tierseuchenbekämpfung, Frankfurt a. M., zur Verfügung gestellt.

Meine ersten Versuche erstreckten sich auf 17 Pferde, die zur Gewinnung von *Rotlaufserum* verwendet wurden. Bei der Auswahl der Versuchstiere wurde so vorgegangen, daß Tiere herangezogen wurden, deren Serum im Vergleich zu den übrigen Pferden nur wenig antitoxische Einheiten enthielt. Es handelte sich also durchweg um Pferde, die weniger gut auf Immunisation ansprachen. So hatten 9 mit Milz behandelte Pferde bei der ersten Blutentnahme im Durchschnitt nur 45,4 Einheiten im Serum, während die Kontrollpferde 61 Einheiten aufzuweisen hatten. Unter den Versuchstieren hatten sich 2 refraktär gegen die Immunisierung verhalten und sollten, da sie sich zur Gewinnung von Rotlaufserum als ungeeignet zeigten, einer anderen Bestimmung zugeführt werden. Von den 17 Versuchstieren behandelte ich 9 mit den Milzextrakten R 8 und R 9. Die Tiere erhielten 2—3mal 20—30 ccm subkutan. Einige Pferde wurden nur mit R 8 oder R 9, einige auch kombiniert behandelt. Nach der 5. Blutentnahme zeigten die so behandelten Pferde im Durchschnitt Werte von 94,66 gegenüber 85,5 bei den Kontrolltieren. *Die genannten beiden refraktären Tiere waren vollwertig geworden.* Ich erzielte also bei den behandelten Tieren im ganzen prozentual 67% mehr Einheiten als bei den unbehandelten, ob-

gleich sämtliche Pferde, die der Behandlung unterzogen wurden, vor der Behandlung schlechter waren als die Kontrolltiere. Bei den einzelnen Tieren war eine Zunahme von 38,2 gegenüber 24,5 Einheiten bei den Kontrolltieren zu verzeichnen (Tabelle XVI).

Tabelle XVI. *Rotlaufimmunisierung an Pferden.*

Einheiten im Mittel.

	Behandelte Tiere	Kontrollen
1. Blutentnahme . . .	56,4	61,0
5. Blutentnahme . . .	94,6	85,5
Zunahme der Einheiten	38,2	24,5

Prozentuale Zunahme der Behandelten gegenüber den Kontrollen 67 %.

Diese Ergebnisse kontrollierte ich in etwas anderer Weise bei Mauleseln. Je 3 Maulesel wurden mit und ohne Milzextraktbehandlung in 2 aufeinanderfolgenden Immunisierungsperioden verglichen. Und zwar wurden in beiden Perioden genau dieselben Kulturmengen zur Immunisierung verwandt. Wir sehen nun, daß bei den Mauleseln Nr. 50, 65 und 70 nach der zweiten Immunisierungsperiode dieselben Einheitsmengen an Antitoxin zu erzielen waren wie in der ersten Immunisierungsperiode. Ein Tier zeigte sogar geringere Werte. Im Gegensatz hierzu zeigten die Maulesel Nr. 263, Nr. 208 und Nr. 176, die während der zweiten Immunisierungsperiode mit Milzextrakt behandelt wurden, einen deutlichen Anstieg, der bei einem Tier sogar bis zu 100 % betrug. Dieses Ergebnis wurde erzielt, trotzdem die Tiere sonst unter den gleichen Versuchsbedingungen standen wie die 3 oben erwähnten Kontrolltiere (Tabelle XVII).

Tabelle XVII. *Rotlaufimmunisierung bei Mauleseln.*

Kontrollpferde ohne Milzbehandlung.

3 Pferde	Nr. 50	Nr. 65	Nr. 90
Nach der 1. Immunisierungsperiode. .	150 E	150 E	150 E
Nach der 2. Immunisierungsperiode, mit derselben Kulturmenge	150 E	150 E	unter 150 E

Pferde mit Milzbehandlung während der 2. Immunisierungsperiode.

	Nr. 263	Nr. 208	Nr. 176
Nach der 1. Immunisierungsperiode ohne Milzbehandlung	300 E	150 E	150 E
Nach der 2. Immunisierungsperiode, mit Milzbehandlung	400 E	175 E	300 E

Bei weiteren Untersuchungen an zahlreichem Pferdematerial fanden wir ein refraktäres Rotlaufpferd, das auch nicht durch Milzextraktbehandlung vollwertig zu machen war.

Ebenso günstig gestalteten sich die Versuche bei den Diphtheriepferden. Hier wurden 2 Tiere herangezogen, die bei Beginn der Behandlung den gleichen Anfangstiter (580 A.E. nach der ersten Blutentnahme) zeigten. Der Anstieg während der Immunisation gestaltete sich so, *daß er bei dem behandelten Tiere eine Zunahme bis zu 1000 A.E. ergab, während er bei dem Kontrolltier nur 790 A.E. betrug. Diese erzielten hohen Werte blieben bestehen und haben sich auch bei der Nachprüfung nicht geändert* (Tabelle XVIII).

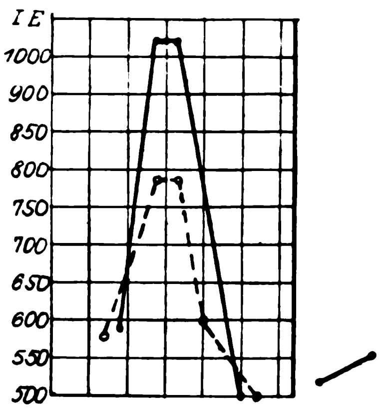


Tabelle XVIII. *Diphtherie-Pferde.*
——— = mit Milz-Extrakt-Behandlung.
- - - - - = ohne Milz-Extrakt-Behandlung.

Ähnliche Versuche machte ich an 2 Hammeln. Das eine Tier war vor der Behandlung refraktär und konnte auch durch eine Streptokokkeninfektion nicht zur Bildung von Antikörpern veranlaßt werden. Nach der Injektion von Milzextrakt erreichte das Tier 200 I.E., also das höchste, was man bisher bei einem Hammel erreichen konnte. Bei dem anderen Hammel wurde die Milzbehandlung im Augenblicke eines starken Immunitätsabfalles eingeleitet und hatte das Ergebnis, daß das Tier prompt mit Anstieg reagierte.

Versuche, die mit Milzextrakt bei Rindern, die zur Diphtherieserumgewinnung dienen sollten, ausgeführt wurden, zeitigten ein negatives Resultat. Ebenfalls gelang es nicht bei Pferden, die gegen Tetanus immunisiert wurden, irgendeinen positiven Erfolg durch Milzextraktinjektion zu erreichen.

Es gelingt also, im Gegensatz zur Metallsalztherapie und allen anderen Mitteln, die für kurze Zeit einen eventuellen Antikörperanstieg verursachen, mit der Milzextraktbehandlung bei Pferden, Mauleseln und Hammeln, die gegen Rotlauf und Diphtherie immunisiert werden, einen Daueranstieg von Antitoxinen zu erzielen.

Der größte und wesentlichste Vorteil der Milzextraktanwendung liegt aber darin, daß es gelingt, auch refraktäre Tiere und solche, die einen geringen Gehalt an Einheiten haben,

zur vollwertigen Antitoxinbildung zu veranlassen, was mit den bisherigen Methoden nicht möglich ist.

Hierher gehört ebenfalls die Wirkung von Milzextrakt auf die Hämolysinbildung. Außer *Rautmann* und *Bieling*, deren Arbeiten über das Verhältnis von Milz und Himolysinen ich schon eingangs erwähnte, haben sich noch mehrere Autoren mit dieser Frage beschäftigt. Nach Untersuchungen von *London*[89]) und *Jakuschkewitsch*[90]) sollte die Milzexstirpation keinen Einfluß auf die Hämolysinbildung haben. Dagegen konnte *MacGowen*, wie auch *Hectoen* und *Curtis*[91]) eine deutliche Abnahme der Hämolysinwerte nach Milzexstirpation sehen. *Luckhard* und *Becht*[92]) konnten bei Hunden durch Injektion von Milzen anderer Hunde, die mit Ziegen- und Rattenblut vorbehandelt waren, wieder Hämolysine gegen Ziegen und Ratten erzeugen. Schädigt man das R.E.S. zum Beispiel durch Bestrahlung mit X-Strahlen einige Tage vor dem Hämolysinversuch, wird die Bildung von Hämolysinen gehemmt (*Hectoen* und *Curtis*).

Ich habe nun einen Hämolyseversuch bei Kaninchen mit Hammelblutkörperchen angesetzt. Es zeigte sich, daß bei dieser Anordnung bei 4 Kaninchen Hämolyse in einer Verdünnung von 1:500 (K 1) und 1:750 (K 2, K 3 KK) eintrat. 3 dieser Kaninchen wurden nun mit Milzextrakt (M 12) behandelt. Nach 8 Tagen zeigte der nochmalige Hämolyseversuch, daß bei den 3 mit Milzextrakt behandelten Kaninchen K 1, K 2, K 3 sich der Titer ungefähr gehalten hat, nur bei K 2 ist er von 750 auf 600 gefallen, während das unbehandelte Kontrolltier KK auch in der Verdünnung 1:500 keine hämolytische Wirkungen mehr zeigte. Auch hier ist es ja bekannt, daß man durch unspezifische Reizkörpertherapie und andere Eingriffe einen eventuellen Anstieg von Hämolysinen erzeugen kann, aber nur auf ganz kurze Zeit und mit relativ geringen Werten. *Lusztig*[93]) wies nach, daß Röntgenstrahlen fördernd auf den hämolytischen Körper wirken. Dieselben Versuche, nur daß anstatt Milzextrakt Metallsalze verwandt wurden, führte zu keinem positiven Ergebnis. Es gelingt nach diesen Versuchen also einwandfrei durch Milzextraktinjektionen den normalerweise schnell wieder verschwindenden Hämolysintiter über 8 Tage hinaus auf seiner ursprünglichen Höhe zu halten (Tabelle XIX a und b).

Wenn man alle diese Versuchsreihen übersieht, dann zeigt sich folgendes: Die Organextrakte, besonders aber die verschiedenen Milzextrakte beeinflußten fraglos bei allen Versuchstieren (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferden, Maul-

Tabelle XIX a. *Hämolysine-Versuch ohne Milzextraktbehandlung.*

Röhrchen	Kochsalzlösung	Hämolytischer Ambozeptor	Komplement 1 : 10	Hammelblutkörperchen	Ergebnis Ka. 1	Ergebnis Ka. 2	Ergebnis Ka. 3	Kontrolltier
1	0	1,5 ccm Verd. 1 : 500 = 1 : 500	0,5 ccm	0,5 ccm 1 : 20	—	—	—	—
2	0,5	1 „ „ 1 : 500 = 1 : 750	dgl.	dgl.	+	—	—	—
3	0,75	0,75 „ „ 1 : 500 = 1 : 1000	„	„	++	+	+	—
4	1	0,5 „ „ 1 : 1500 = 1 : 1500	„	„	++	++	++	++
5	0	1,5 „ „ 1 : 6000 = 1 : 2000	„	„	+++	++++	++++	+++
6	0,5	1 „ „ 1 : 6000 = 1 : 3000	„	„	++++	++++	++++	++++
7	0,75	0,75 „ „ 1 : 6000 = 1 : 4000	„	„	++++	++++	++++	++++
8	1	1 „ „ 1 : 6000 = 1 : 6000	„	„	++++	++++	++++	++++
9	1,5	0 Kontrolle	0,5 ccm	0,5 ccm 1 : 20	++++	++++	++++	++++

Tabelle XIX b. *Hämolysine-Versuch mit Milzextrakt-Behandlung.*

8 Tage nach dem Hämolysine-Versuch.

Röhrchen	Kochsalzlösung	Hämolytischer Ambozeptor	Komplement 1 : 10	Hammelblutkörperchen	Ergebnis Ka. 1	Ergebnis Ka. 2	Ergebnis Ka. 3	Kontrolltier
1	0	1,5 ccm Verd. 1 : 500 = 1 : 500	0,5 ccm	0,5 ccm 1 : 20	—	—	—	+
2	0,5	1 „ „ 1 : 500 = 1 : 750	dgl.	dgl.	+	±	—	++
3	0,75	0,75 „ „ 1 : 500 = 1 : 1000	„	„	++	++	+	+++
4	1	0,5 „ „ 1 : 1500 = 1 : 1500	„	„	++	++	++	++++
5	0	1,5 „ „ 1 : 6000 = 1 : 2000	„	„	+++	+++	++++	++++
6	0,5	1 „ „ 1 : 6000 = 1 : 3000	„	„	++++	++++	++++	++++
7	0,75	0,75 „ „ 1 : 6000 = 1 : 4000	„	„	++++	++++	++++	++++
8	1	1 „ „ 1 : 6000 = 1 : 6000	„	„	++++	++++	++++	++++
9	1,5	0 Kontrolle	0,5 ccm	0,5 ccm 1 : 20	++++	++++	++++	++++

eseln und Hammeln) die Immunitätslage, und zwar gelingt es, durch die parenterale Zufuhr der Extrakte

1. die Abwehrkräfte gegenüber Infektionen therapeutisch und prophylaktisch zu erhöhen;
2. bei aktiver Immunisierung den Antikörpertiter erheblich zu steigern;
3. refraktäre Tiere zur Antikörperbildung zu veranlassen;
4. den physiologischen Rückgang des Antitoxingehaltes zu unterbrechen und einen erneuten Anstieg zu erzeugen.

In Anbetracht dieser Feststellung wäre es wertvoll nachzuweisen, ob ähnlich wie beim Tiere auch beim Menschen durch die Organextrakte eine Änderung der Immunitätslage in günstigem Sinne zu erzielen ist.

Das Milzextrakt ist meines Erachtens in der Therapie angezeigt in Fällen, wo während oder kurz nach einer Erkrankung die Abwehrkräfte des Organismus gesteigert werden sollen. Ebenso wäre es auch möglich, durch diese Behandlung analog den Erfahrungen bei den Serumtieren bei einer aktiven Immunisierung die Antikörperbildung zu steigern.

Aus diesem Grunde gab ich das Milzextrakt bei Kindern, die aktiv gegen Diphtherie immunisiert wurden. 4 Kinder erhielten 2mal je 1 ccm T.A.F., kombiniert mit 2 ccm konzentriertem Milzextrakt im Abstand von 8 Tagen. Tatsächlich war nach 4 Wochen bei diesen Kindern ein wesentlicher Anstieg des Immunitätsgrades festzustellen, wie wir es in dieser Weise bei anderen Kindern nicht zu verzeichnen hatten. Eine weitere Untersuchung 6 Wochen später, also im ganzen 10 Wochen nach der letzten Injektion, ließ keine weitere Erhöhung erkennen. Die übrigen Kinder, die nicht mit Milzextrakt behandelt waren, hatten nun auch dieselben Werte erreicht. Allerdings muß ich bemerken, daß relativ geringe Dosen Milzextrakt zur Anwendung kamen, so daß anzunehmen ist, daß mit höheren Dosen doch eine weitere und schnellere Steigerung der Abwehrfunktionen erreicht werden könnte.

Außerdem gab ich einer großen Anzahl von Kindern, die an ständigen Pharyngitiden litten, Milzextrakt peroral und subkutan, aber ohne Erfolg in bezug auf die ständige Wiederkehr der Infekte.

Endlich habe ich Kinder gegen Typhus vakziniert und ging dabei so vor, daß ich nur einmal geringe Mengen Vakzine ver-

abreichte und dann mit Aolan bzw. Milzextrakt (M 12) nachbehandelte. Es ist bekannt, daß der Gehalt an Typhusagglutininen durch Eiweißeinspritzungen oder unspezifische Reizkörper wesentlich gesteigert werden kann. Bei meinen Versuchen zeigte sich nun, daß das Milzextrakt dem Aolan in der Steigerung der Agglutinine wesentlich überlegen war.

Milzextrakt, Typhuskindern injiziert, konnte dagegen nicht vor Rezidiven schützen.

Zusammenfassung.

1. Bei Streptokokkeninfektion bei Mäusen mit verschiedenen Streptokokkenstämmen gelingt es, mit Milz- und Lungenextrakten (Promonta), eiweißhaltigen und eiweißfreien, die Abwehrkräfte gegen diese Infektionen, therapeutisch und prophylaktisch angewendet, teilweise recht beträchtlich zu erhöhen, im Gegensatz zu den Leberextrakten, Katalaselösungen und unbehandelten Kontrolltieren.

2. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß Leberextrakte nur ausnahmsweise eine schwache therapeutische Wirksamkeit zeigen.

3. Der Eiweißgehalt der Extrakte spielt nur eine geringe Rolle. Die mit Aolan vorbehandelten Tiere gingen im Gegensatz zu den mit eiweißfreien Milzextrakt behandelten ein.

4. Infektionen von Mäusen mit
   a) Rattin,
   b) Geflügelcholera, und
   c) einem mäusepathogenen Tuberkelbazillenstamm wurden durch Organextrakte nicht beeinflußt.

5. Es läßt sich eine sichere Wirkung von Milzextrakt gegenüber Aolan bei mit Kückenruhr infizierten Mäusen zeigen.

6. Bei mit Tuberkelbazillen intrapulmonal infizierten Meerschweinchen war der Erkrankungsgrad der mit Lungenextrakt behandelten Tiere ein weit geringerer als bei den unbehandelten.

7. Milzextrakt zeigte gegenüber Lungen- und Leberextrakten, prophylaktisch angewendet, eine starke Beeinflussung auf intrakutane Koliinfektionen bei Meerschweinchen.

8. Denselben Effekt zeigte Milzextrakt, prophylaktisch angewendet, bei intrakutanen Staphylokokkeninfektionen bei Meerschweinchen gegenüber der Aolanbehandlung.

9. Die prophylaktische Gabe von Milzextrakt bei Meerschweinchen, denen später intrakutan Diphtherietoxinlösung injiziert wurde, zeigte keinerlei Wirkung.

10. Milzextrakt bei mit Tetanustoxin behandelten Mäusen war ohne erkennbaren Einfluß.

11. Bei Tetanusantitoxingemischen und Milzextrakt ließ sich ebenfalls keine Beeinflussung feststellen.

12. Rotlaufserum, das an mit Rotlauf infizierten Mäusen ausgewertet wurde, zeigte in Kombination mit Milzextrakt keine verstärkte Schutzkraft.

13. Es gelingt bei Pferden und Mauleseln, die gegen Rotlauf und Diphtherie immunisiert werden, den A.E.-Titer durch Gaben von Milzextrakt wesentlich zu erhöhen.

14. Im Gegensatz zur Metallsalztherapie und der Anwendung unspezifischer Reize kann man durch Milzextrakt gerade die schlecht zu immunisierenden und refrektären Tiere gut beeinflussen.

15. Dasselbe gilt auch bei Hammeln, die gegen Diphtherie immunisiert werden.

16. Im Gegensatz zur Anwendung von Metallsalzen gelingt es durch Milzextrakt den Rückgang der Hämolysine aufzuhalten.

17. Aktive Diphtherieimmunisierung, kombiniert mit Milzextrakt, scheint eine relativ schnellere Immunität zu erzielen, aber keine stärkere als bei den Kindern, die ohne Milzextrakt immunisiert wurden.

18. Klinisch ließ sich bei Pharyngitiden durch perorale und subkutane Zufuhr von Milzextrakt keine besondere Wirkung feststellen. Ein Typhuskind bekam trotz mehrmaliger Milzextraktbehandlung ein Rezidiv.

19. Kombination von Typhusvakzine und Milzextrakt zeigte gegenüber Aolan und Typhusvakzine einen starken Ausschlag zugunsten des Milzextraktes.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Aschoff:* M. K. 1915, Nr. 20. — [2]) *Kuczynski:* Klin. Wschr. 1922, 1. 8. 1. Virchow-Arch. 1921, 234, S. 300. 2. Virchow-Arch. 1922, 239, S. 288. — [3]) *Epstein:* Ztbl. f. Bact. Abt. I, Bd. 110, 1929. — [4]) *Oeller:* D.M.W. 1923, Nr. 41, M.M.W. 1922, Nr. 51, Klin. Wschr. 1922, Nr. 89. — [5]) *Siegmund:* M.M.W. 1923, Nr. 1, M.M.W. 1925, Nr. 16, Klin. Wschr. 1922, Nr. 52, D.M.W. 1923, Nr. 41. –



[6]) *Lepehne*: Ziegl. Beitr. 1917, Nr. 64, 1919, Nr. 65, Therap. d. Gegenw. 1929, H. 10—11. — [7]) *Petroff*: Z. f. experim. Med. 1923, Nr. 35. — [8]) *Randles:* Journ. of biol. chem. 1926, Bd. 67, Nr. 2. — [9]) *Rosenthal*, Moses — Petzal: Z. f. exp. M. 1924, Nr. 41. — [10]) *Abelous-Soula:* Opt. rend. des. s. de la soc. de biol. Bd. 94, Nr. 4, 1926. — [11] *Anitschkow*: M.M.W. 1913, Nr. 46, M. Kl. 1914, Nr. 11, Ziegler Beitr. Bd. 1914, Nr. 57. — [12]) *Rémond*: Bull. l'acad. de med. Bd. 100, Nr. 28, 1928. — [13]) *Viale*: Riv. Pat. sper s. 1928, Arch. di. sci. biol. 12, 1928. — [14]) *Stephan*: Strahlentherapie: 1920, Nr. 11, M.M.W. 1920, Nr. 11, M.Kl. 1921, Nr. 17, M.M.W. 1921, Nr. 24, M.M.W. 1924, Nr. 10. — [15]) *Nonnenbruch* und *Szyska*: M.M.W. 1925, Nr. 37. — [16]) *Mayr-Moncorps:* M.M.W. Nr. 17, 1925, Nr. 43, 1926, Virchow Arch. Bd. 256, 1925. — [17]) *Barcroft:* — *Poole* u. *Stephens:* Journ. of physiol. Bd. 64, Nr. 1, 1927. — [18]) *Brüda:* M.M.W. 1929, Nr. 40. — [19]) *Zacherl:* M.M.W. 1929, Nr. 42. — [20]) *Fischer-Wasels*: Fr. Z. f. Pathol. Bd. 39, H. 1—3, 1930. — [21]) *Teilhaber*: zit. nach *Fischer-Wasels*. — [22]) *Woglom:* zit. nach *Fischer-Wasels*. — [23]) Nipperdey: D.M.W. 1928, Nr. 30. — [24]) *Lichtwitz:* 8. Tag. d. Ges. f. Verd. u. Stoffwechsel, ref. Med. Kl. 1928, Nr. 42. — [25]) *Lichtwitz* u. *Francke:* Klin. Wschr. 1928, Nr. 1. — [26]) *van den Velden:* ref. Med. Kl. 1928, Nr. 42. — [27]) *Falta* u. *Högler:* Klin. Wschr. 1925, Nr. 1, W.M.W. 1930, Nr. 12. — [28]) *Pfeiffer* u. *Marx*: Z. f. Hyg. 1898, Bd. 27, 272. — [29]) *Metschnikow:* Immunität bei Infekt.-Krankh. Jena 1902. — [30]) *Ribbert*: Z. f. allgemein. Physiol. 1904, 4, S. 201. — [31]) *Bieling*: Handbuch der pathogenen Fibroorganismen *Kalb-Wassermann*, 3. Aufl. Bd. II. 1. Teil u. die dort angegebene Literatur. — [32]) *Bieling* und *Isaak*: Bd. II. 1. Teil u. die dort angegebene Literatur. — [33]) *Thomson* u. *Wulf*: zit. nach *Bieling-Kolle-Wassermann*. — [34]) *Verskow-Jensen-Kobajashi:* zit. nach *Bieling*. — [35]) *Manwarhing* und *Fritschen:* zit. nach *Bieling*. [36]) *Kuszynski*: zit. nach *Bieling*. — [37]) *Meyer*, *Neilson* und *Feusier:* zit. nach *Bieling*. — [38]) *Neufeld* u. *Meyer:* Z. f. Hyg. 1924, Bd. 103, 595. — [39]) *Meyer*: Z. f. Hyg. 1926, Nr. 106. — [40]) *Moretti:* Jiorn. di. batteriol, Jg. 2 (1927) Nr. 12. — [41]) *Noothaas* u. *Majeda:* M.M.W. Nr. 37, 75. Jg. 1928, S. 1603. — [42]) *Seifert:* Klin. Wschr. 1922, 48, 237. — [43]) *Kikuth:* Z. f. Bact. Abt. I, Orig. 113, I. 1919. — [44]) *Gonder, R.*, u. *E. Rodenwald*: Zblt. f. Bact. Orig. 54, 236, 1910. — [45]) *Pentschew:* Klin. Wschr. 1929, Nr. 43. — [46]) *Lauda:* zit. nach *Paschen*. — [47]) *Vedder:* Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde 1928, H. 36. — [48]) *Kritschewski*: Ztbl. f. Bact. Orig. 104, Beih. 214, 1927. — [49]) *Rubinstein*: Z. f. Immunforschg. 55, 107, 1928, 57, 107, 1928. — [50]) *Jungeblut:* Ztbl. f. Hyg. 107, 357, 1927, Immunforschg. 60, 480, 1929. — [51]) *Schloßberger*: Ztbl. f. Bact. 50, Abt. 1, Bd. 110. — [52]) *Meyer* u. *Löwenthal:* zit. nach *Bieling*. — [53]) *Rautmann*: D.M.W. 1926, Nr. 23. — [54]) *Paschen:* Vortrag: Biol. Ver. Homburg 1928, Sitzungsber. Klin. Wschr. 7, 285, 1928. — [55]) *Louros:* Ber. über d. ges. Gynäkologie u. Geburtshilfe sowie deren Grenzgebiete, H. 9, 1928. — [56]) *Bayle*: Pr. med. 1928, Nr. 98. — [57]) *Loeffler:* Ztbl. f. Chirurgie, 1929, Nr. 87. — [58]) *Fliegel:* D.M.W. 1928, Nr. 49, Klin. Wschr. 1924, Nr. 3. M.M.W. 1928, Nr. 47. — [59]) *Rüttgers* u. *Kamsler*: Beitr. z. Kl. d. Tub. Bd. 72, H. 1. — [60]) *Dießl:* Klin. Wschr. 1930, Nr. 12. — [61]) *Schroeder:* Verh. d. V. d. Lungenheilstättenärzte 2—5, IV, 12, I. Suppl. in *Brauers* Beiträgen. — [62]) *Borchardt* u. *Mandelstamm:* Virch. Arch. 1927, 261. — [63]) *Borchardt:* 32. Kongr. f. inn. Med. 1921, S. 60, M.M.W. 1919, S. 870. — [64]) *Tutsch:* Med. Kl. XXIII, Jahrg. 1927, Nr. 52, S. 2001—2003. — [65]) *Büngeler:* Fr. Z. f. Path. 38. Bd.

H. 1—3. — [66]) *Hahn* u. *Scramlik:* Biochem. Z. 1922, Bd. 131, 315. — [67]) *McGoven:* zit. nach *Bieling.* — [68]) *van Emden:* Z. f. Hyg. 30, 355. — [69]) *Cantacucéne:* Ana. Inst. Pasteur 22, 54, 1908. — [70]) *Landau:* Bericht d. Naturforscherges. Freiburg 1913. — [71]) *Adam:* Jahrb. f. Kdhlkd. 1926, Bd. 112. — [72]) *Pockels:* M. f. Kdhlkd. 1928, Bd. 40, S. 238, M. f. Kdhlkd. 1929, Bd. 44, S. 123. — [73]) *Gins* u. *Jermoljewa:* Z. f. Hyg. Bd. 109, H. 10, 1928. — [74]) *Dold:* Ztbl. f. Bact. Abt. 1, Orig. 102, H. 1—3, H. 6—7, S. 257—263, 1927. — [75]) *Schlack:* Klin. Wschr. 1929, Nr. 44. — [76]) *Boerner-Patzelt, A. Gödel* u. *F. Standenath:* Das Retikuloendothel. Inaug. Thieme-Vlg., Leipzig 1925. — [77]) *Walbum* u. *Moerch:* zit. nach Walbum, Hdb. d. pathog. Mikroorganismen I. Bd. Teil 1, 1929. — [78]) *Müller, P. Th.:* zit. nach *Walbum.* — [79]) *Schmidt:* Ztbl. f. Bact. 1925, Bd. 95, 74. — [80]) *Pico:* C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1049, 1924. — [81]) *Reiter,* Z. f. Immunforschg. 18, 5, 1913, 15, 116, 1912. — [82]) *Singer:* Z. f. Immunforschg. 60, 429, 1929. — [83]) *Salomonsohn:* zit. nach *Walbum.* — [84]) *Madsen:* zit. nach *Walbum.* — [85]) *Fürst:* Arch. f. Hyg. 1920, 89, 161. — [86]) *Madsen* u. *Tallquist:* Z. f. Immunforschg. 1909, 2. 1. — [87]) *Becker:* Z. f. Immunforschg. 1926, Bd. 47, 555. — [88]) *Ramon:* Anal. Inst. Pasteur, 40, 1, 1926. — [89]) *London:* zit. nach *S. Blumenthal.* Oppenheimer Handb. d. Biochem. d. Mensch. u. d. Tiere, Kap. IX. — [90]) *Jakuschkewitsch:* Z. f. Hyg. 47, 407. — [91]) *Hectoen* u. *Curtis:* zit. nach *Blumenthal.* — [92]) *Luckhardt* u. *Becht:* zit. nach *Blumenthal.* — [93]) *Lußtig:* Ztbl. f. Bact. Bd. 105, 1928, S. 142, Bd. 111, 1929, S. 244.

V.

Ein kasuistischer Beitrag zur Aktivierungshypothese der postvakzinalen Erkrankungen (Vakzination und Tuberkulose).

Von

W. BLACHER,

Kinderarzt in Reval (Estland).

Seit einigen Jahren schon beschäftigt sich die Fachpresse aller Länder mit dem Problem der postvakzinalen Erkrankungen, im besonderen der postvakzinalen Enzephalitis. Eine befriedigende Lösung ist, wie aus dem Übersichtsreferat von *Knöpfelmacher* (Wiener klin. Wschr. 1930, Nr. 4) zu ersehen ist, nicht erreicht worden.

Das englische Vakzinekomitee, dem die Klärung dieser Frage oblag, ist nur zu dem sehr vorsichtig gehaltenen Schluß gelangt, daß der Nachweis für die Annahme, es sei der Vakzineerreger die ätiologische Ursache der postvakzinalen Enzephalitis, bisher mißlungen ist.

Auch die Annahme *Glanzmanns* und *Priesels*, daß es sich dennoch um einen, wenn auch nicht primär, so doch sekundär spezifischen Vorgang, nämlich einen lokalen anaphylaktischen bzw. allergischen Zustand des Zentralnervensystems handeln könnte, wird mit großer Zurückhaltung zur Kenntnis genommen.

Es bleibt somit die Aktivierungshypothese, die gegenwärtig im Vordergrunde des Interesses steht.

Die Studien *Pettes* geben die experimentellen Unterlagen. Es ist ihm nämlich gelungen, vermittels vorausgegangener Vakzination einen für das Kaninchen harmlosen Saprophyten, den Bac. bipolaris, dermaßen zu aktivieren, daß er pathogen wurde und die Tiere in kurzer Zeit an der sogenannten Bipolarissepsis eingingen.

Im gegebenen Rahmen derartiger experimenteller Ergebnisse dachte man natürlich zunächst an das Virus der Enzephalitis epid., das als stummer Infekt an dem Impfling haftend, durch den Eintritt der vakzinalen Allergie aktiviert werden

könnte. Dem steht nun entgegen, daß das anatomische Bild der Enzephalitis epid. von demjenigen der postvakzinalen Enzephalitis durchaus verschieden ist. Auch eine Modifizierung der einer Enzephalitis epid. eigenen histologischen Veränderungen infolge vorhergegangener Vakzination konnte auf experimentellem Wege von *Keller* und *Schaefer* (Jahrb. für Kinderh. 125, Heft 5/6) nicht bestätigt werden. Es muß also die Aktivierungshypothese ein noch unbekanntes Virus annehmen.

Dennoch werden gewichtige Stimmen laut, die das Vakzinevirus als den kausalen Faktor bei der Entstehung der postvakzinalen Enzephalitis anerkennen (*Turnbull. Mc. Intosh).* Diese Unstimmigkeit in der Auffassung über die Möglichkeit der Aktivierung andersartiger stummer Infekte zur Zeit der vakzinalen Allergie, veranlaßt mich zur Veröffentlichung nachstehender Beobachtungen.

Die Krankengeschichten sind insofern von Interesse, als es sich hier wahrscheinlich um die Aktivierung eines bekannten Virus — des Tuberkelbazillus — handelt.

Auch das englische Vakzinekomitee erwähnt in ihrem Material einige Fälle von tuberkulöser Meningitis. Leider ist diese Erkrankung infolge ihres zögernd einsetzenden Verlaufs nicht immer eindeutig mit der Impfkrankheit in Beziehung zu setzen.

Die zwei folgenden Krankengeschichten sollen nun die Aufmerksamkeit auf die möglichen Beziehungen von Impfkrankheit und Tuberkulose lenken.

Werner L., 11 Jahre alt, leidet schon seit Ende 1926 an dumpfem Kopfweh, das das Lernen in der Schule und zu Hause behindert. Ende Februar 1927 erkrankt er akut an leichten katarrhalischen Erscheinungen und Fieber. Ich besichtige den Knaben am 5. Tag der Erkrankung. Konstitutioneller Typus: Ausgesprochene Dystrophia adiposo genitalis. Soll, abgesehen von leichten Erkältungen, nie ordentlich krank gewesen sein. Allgemeinzustand gut. Antwortet lebhaft auf Fragen. Bei der Besichtigung fällt sofort die ausgesprochene Nackenstarre und der Kernig auf. Die Pupillen reagieren normal auf Licht. Dermographie, Babinsky negativ. Patellarreflexe herabgesetzt. Kein Erbrechen, auch keine Übelkeit. Lungen, Herz, Harn o. B. Leichte katharrhalische Angina.

Vorläufige Diagnose: Grippöse Erkrankung mit meningealen Reizerscheinungen. Die Temperatur hielt leicht remittierend um 38° etwa eine Woche bis 10 Tage an.

Nach 3 Wochen hatte ich die Gelegenheit der Nachuntersuchung. Die Erscheinungen von seiten des NS. waren restlos geschwunden. Der Knabe besuchte wieder die Schule, lediglich das Kopfweh hielt nach wie vor an.

Am 5. 5. 1927 wird er in der Schule geimpft. Revakzination. Die erste Impfung im Säuglingsalter soll schwach aufgegangen sein, was sich an den kaum bemerkbaren Impfnarben bestätigt.

9. 5. Klagen über heftiges Kopfweh, die Impfstellen röten sich.

13. 5. Die Pocken sind aufgegangen, starke Area.

14. 5. Erbrechen. 37,8°.

15. 5. Übelkeit hält an. Morgens 38,2°, abends 37,2°.

16. 5. Von den Eltern wurde zum erstenmal Nackensteifigkeit bemerkt. Morgens 37,4°, abends 38,7°.

17. 5. Häufiges Erbrechen. Morgens 37,8°, abends 39°. An diesem Tage wurde ich gerufen und konnte folgenden Status aufnehmen: Allgemeinzustand ist entgegen dem ernsten, objektiven Befunde unverhältnismäßig gut. Puls regelmäßig mittlerer Füllung, 120. Antwortet lebhaft auf Fragen. Zuweilen sogar heiter und lacht. Zunge stark belegt. Noch ist die bräunliche Färbung einer schon abgeklungenen, recht ausgebreiteten Impfreaktion zu sehen. Patellarreflexe herabgesetzt. Pupillen reagieren normal. Babinsky und Dermographie negativ. Aufsetzen des Kranken infolge ausgesprochener Nackenstarre und Kernigs schwierig. Anfallweise heftiges Kopfweh. Weist Speisen und Getränke zurück. Auch Wasser wird erbrochen.

Blutbild: Gz. 12000, Eo. +, St. 5, Sg. 53, Ly. 41, Mo. 1, Pol. (+), Eo. + Auswertung: kein septisches Blutbild. Gegen tuberkulöse Meningitis würde vielleicht die hohe Gesamtzahl sprechen.

18. 5. Kein Erbrechen mehr. Trinkt viel. Allgemeinzustand nicht schlecht. Nachts gut geschlafen. Schwatzt zuweilen recht munter. Erscheinungen von seiten des ZNS. dieselben, vielleicht sind Kernig und Nackenstarre nicht so ausgesprochen wie am 16. 5. Morgens 37,4°, abends 38,3°.

19. 5. Morgens 37,1°, abends 38,3°.

20. 5. Morgens 37,3°, abends 39°.

21. 5. Morgens 37,1°, abends 38,3°, P. 106. Keine Arrhytmie. Nackenstarre und Kernig idem. Patellarrefl. aufgehoben. *Leichte Dermographie.* Babinsky negativ. Lungen o. B.

Blutbild: 6—7000, Eo. 1, St. 4, Sg. 59, Ly. 33, Mo. 3, Pol. (+), Eo +. Seit dem 17. 5. nicht besonders verändert. Neutrophilie und Linksversch. etwas zugenommen. Lymphozytose geringer. Gesamtzahl gefallen. Keine septische Meningitis anzunehmen. Es könnte sehr wohl eine tuberkulöse Meningitis vorliegen, da, wenn auch langsam das Fallen der Ly. einsetzt. ½ mg AT. intrakutan.

23. 5. Morgens 37,5°, abends 38,6°. Bedeutende Verschlimmerung des Allgemeinzustandes. Starkes Kopfweh. Nackenstarre und Kernig bedeutend verstärkt. Babinsky angedeutet. Brudsinsky +, Dermographie ausgesprochen. Patellarrefl. negativ. Pupillen reagieren normal. Sensibilität normal. Keine Basilar und keine Herdsymptome. Tuberkulinreaktion ungewöhnlich stark, das Infiltrat hellrot und 4 cm im Durchmesser.

Blutbild: 10—12000, Eo. 0, St. 3, Sg. 40, Ly. 52, Mo. 4, Reiz 1, Pol. (+), Eo. +. Auswertung: Heute insofern eine Besserung, als die Ly. bedeutend angestiegen sind.

Lumbalpunktion: Liquor unter starkem Druck, zunächst im Strahl, dann tropfenweise, farblos, leicht silbrig schimmernd. Reaktion neutral. Eiweiß: 0,24‰. Leukoz. und Endothel. vermehrt. Polynukl./Ly. wie 1:20. TB. und Meningokokken negativ. Mäßige Zahl von kleinen grampositiven Kokken. Pandy +, Nonne +. Kultur auf Aszitesagar ergibt kleine grampositive Kokken in kurzen Ketten.



Augenbefund: Pupillen gleich groß, reagieren lebhaft auf Licht. Augenbewegung o. B. Fundus: rechts Papillengrenzen vielleicht ein wenig verwischt. Links: ausgesprochene Neuritis optica mit stark geschlängelten Venen. Sonst am Fundus keine Veränderungen, keine Herde (Facharzt für Augenkrankheiten *F. Keller*).

Untersuchung der Ohren und Nebenhöhlen o. B.

24. 5. Morgens 37,8°, abends 38,9°.

25. 5. *Linksseitige Fazialisparese und Ptosis.* Pupillen reagieren gut. Dermographie ++, Nackenstarre ++, Kernig ++. Heftige, in Hinterkopf und Rücken ausstrahlende Schmerzen. Aufschreien. Patellarrefl. rechts angedeutet. Links negativ. Klonus leicht angedeutet. Sensibilität und Muskelgefühl o. B. Tuberkulinreaktion von brauner Färbung.

26. 5. Morgens 37,6°, abends 38,1°. Unruhe. Heftige Schmerzen in den Beinen. Puls 98, leicht unregelmäßig. Ptosis links. Linksseitige Fazialisparese. Nackenstarre ++, Kernig ++. Pupillen reagieren auf Licht gleichmäßig. Bei Besinnung. Ab und zu somnolent. Augenbefund: Auch rechts Neuritis opt. Keine Herde.

Blutbild: 8—10000, Eo. 0, St. 5, Sg. 72, Ly. 19, Mo. 3, Pol. (+). Eo. —. Auswertung: Die Entwicklung des Blutbildes entspricht durchaus einer tuberkulösen Meningitis.

28. 5. Temperatur sinkt stufenweise auf subfebrile Werte. Starke motor. Unruhe. Somnolent. Linksseitige Ptosis und Fazialisparese. Pupille links reagiert träger als rechts und ist etwas weiter. Zunge nach links gerichtet. Parese des linken Beines. Babinsky ++, Kernig ++.

Lumbalpunktion: Mäßiger Druck. Liquor farblos, fast klar. Pandy +. Nonne +. Eiweiß nach Brandenburg-Stolnikow 0,66 %. Polyn./Ly. wie 1:28. TB. neg. Einzelne kleine grampositive Kokken. Zucker negativ, vielleicht Spuren.

31. 5. Sehr erregt. Motor. Unruhe des rechten Armes. Pupillen starr, weit, reagieren nicht mehr auf Licht. Bulbusdeviation. Fazialisparese links komplett. Patellarrefl. negativ. Klonus ++. Parese beider Beine. Dermographie ++. Zunge nach links gewendet. Ausgesprochene Basilarsymptome. Urin bald reteniert ,bald Inkontinentia. Diagnose von neurologischer Seite „Meningitis tuberculosa“.

5. 6. Allgemeinzustand sehr schlecht. Ohne Besinnung. Symptome von seiten des ZNS. dieselben, nur Nackenstarre und Kernig gehen zurück. Augenbefund idem.

Blutbild: 14000, Eo. +, JF. 1, St. 10, Sg. 74, Ly. 10, Mo. 5, Pol (+), Eo. +.

7. 6. In extremis. Lumbalpunktion: mäßiger Druck. In der ersten Portion Pleozytose, dann wasserklar. Vorherrschend Ly. TB. negativ. Meningokokken negativ. Grampositive kleine Kokken +. Nach wenigen Stunden Exitus.

Die Sektion, die mir noch kurz vor dem Tode zugesagt war, wurde leider dennoch verweigert. Die Situation war so, daß einen Zwang auszuüben aus taktischen Gründen nicht ratsam war.

Tödliche Hirnerkrankung eines einzigen Kindes, eines bisher scheinbar gesunden 11 jährigen Knaben, unmittelbar sich anschließend an eine Revakzination in der Schule! — Gewiß ein Ereignis, das zu restloser Aufklärung drängt.

Vor allem muß die Frage gestellt werden, ob denn die Erkrankung mit der Impfung überhaupt in Beziehung stand? — Da es sich im vorliegenden Falle um Revakzination handelte, so brach die Impfkrankheit, wie das hierbei die Regel ist, etwas verfrüht, schon am vierten Tage nach der Impfung, aus. Die Area war recht stark, von mäßigen Temperaturen begleitet. Der Knabe stand also von vornherein im Zeichen einer verstärkten vakzinalen Allergie.

Die ersten Anzeichen der postvakzinalen Erkrankung, die meningealen Reizerscheinungen (Erbrechen), traten am neunten Tage der Impfung auf und die ausgesprochenen Symptome einer Meningitis wurden von den Eltern schon am elften Tage nach der Impfung bemerkt. Die Inkubation der meningealen Erkrankung entspricht also vollkommen dem, was man bis jetzt bei postvakzinalen Erkrankungen beobachten konnte. Eine enge (kausale) Beziehung zwischen Impfung und meningealer Erkrankung kann nicht gut abgelehnt werden.

Weiter ist zu untersuchen, ob auf Grund des klinischen Bildes eine bestimmte Organerkrankung sich umschreiben läßt und wie eine solche ätiologisch gedeutet werden könnte?

Die stetige Entwicklung des klinischen Geschehens dieser Erkrankung entspricht durchaus einer Meningitis basilaris und die Abgrenzung von den bekannten septischen Meningitiden (Meningokokken, Strepto-, Pneumokokken usw.) gelingt eindeutig auf Grund des Blutbildes und des Liquorbefundes. Eine septische Meningitis kommt also nicht in Frage. Vielmehr deuten die Entwicklung der klinischen Symptome, des Blutbildes und der Liquorbefund auf eine Meningitis tub., obgleich die meningealen Symptome, vor allem Kernig und Nackenstarre, wie auch bei septischer Meningitis schon ganz zu Beginn der Erkrankung akut einsetzen. Ein derartig akuter Beginn ist aber bei Meningitis tub. jedenfalls nicht die Regel. Berücksichtigt man aber das Vorleben des Kranken das Kopfweh, unter dem er gelitten, und die wahrscheinlich leichte grippöse Erkrankung, die auch mit akuten meningealen Symptomen einsetzte, so drängt sich der Verdacht auf, ob nicht schon zur Zeit der Impfung ein stummer tuberkulöser Herd in den Meningen bestanden haben mag. Eine durch die Impfung hervorgerufene Metastase kommt in Anbetracht der viel zu kurzen Inkubation nicht in Frage. Es kann sich, vorausgesetzt, daß eine tuberkulöse Erkrankung vorliegt, eben nur um Exazerbation eines schon vorhandenen tuberkulösen Herdes handeln.

Die Voraussetzung für eine Aktivierung dürfte in der Störung des Gleichgewichtszustandes der immunbiologischen Kräfte, die vom Erreger und Wirtsorganismus ausgehen, gegeben sein. In diesem Falle würde eine durch die vakzinale Allergie hervorgerufene Steigerung der Entzündungsbereitschaft des tuberkulösen Herdes zur Aktivierung geführt haben. Darauf deutet auch die ungewöhnlich starke Tuberkulinreaktion, die doch in dieser Phase einer tuberkulösen Meningitis hyp. oder anergisch sein muß. Die Tuberkulinüberempfindlichkeit auf dem Boden vakzinaler Allergie ist ja von den *Moro*schen Arbeiten her bekannt.

Auffallend ist ferner die lymphozytäre Reaktion des Blutbildes, die sich 48 Stunden nach der Tuberkulininjektion einstellte, während doch bei aktiver fortschreitender Tuberkulose eine Verschiebung nach der leukozytären Seite zu erwarten wäre. Ich habe derartige Reaktionen auch schon bei Miliartuberkulose gesehen. Auch dies also würde nicht gegen die tuberkulöse Natur der Erkrankung sprechen. Der rasche Übergang der leuchtend roten Tuberkulinhautreaktion in einen bräunlichen Farbenton weist gleichfalls auf einen katastrophalen Sturz der Immunitätslage hin. Ein solches Verhalten zeigt ja die Tuberkulinreaktion auch bei plötzlichem Übergang einer Hilusdrüsen in Miliartuberkulose.

Der für eine tuberkulöse Meningitis ungewöhnlich akute Beginn und auch die Tuberkulinüberempfindlichkeit lassen sich also zwanglos erklären.

Dagegen läßt sich die ausschließlich ätiologische Bedeutung der Vakzination für diese Hirnerkrankung ablehnen, da ja die Hirnsymptome schon vor der Vakzination beobachtet worden sind.

Die Annahme, daß es sich dennoch um eine im Bilde der Basilarmeningitis verlaufende postvakzinale Enzephalitis handeln könnte, ist unwahrscheinlich, da diese Erkrankung bekanntlich nur ausnahmsweise bei Revakzinierten anzutreffen ist. Auch liegt, so weit ich die Literatur übersehen kann, keine Übereinstimmung im klinischen Geschehen vor. Wenn demnach der Annahme der tuberkulösen Natur der Erkrankung nichts entgegensteht, so muß doch zugegeben werden, daß ein direkter Beweis (TB im Liquor, Miliartuberkel auf der Choroidea-Sektion) nicht erbracht werden konnte.

Der vorliegende Fall fällt aber dermaßen aus dem Rahmen dessen, was bisher über postvakzinale Hirnerkrankungen be-

richtet worden ist, heraus, daß ich mich entschloß, ihn der allgemeinen Kenntnisnahme nicht vorzuenthalten.

Gleichviel, ob es sich um Aktivierung einer TBC. oder eines andersartigen Herdes handelt, der Fall drängt bezüglich der Vakzination zu folgenden Erwägungen:

Sicher kommen solche Unglücksfälle nur selten vor, denn zu ihrer Entstehung gehören offenbar komplexe Bedingungen. Gewiß hätte die Aktivierung auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden können. Das Leben bietet häufig genug eine solche Gelegenheit. Das entbindet aber nicht von der Pflicht, alles das zu meiden, was zu solchen Unglücksfällen führen könnte.

War es, fragt man sich, für den Knaben ein unabwendbares Schicksal, von dem nur ausnahmsweise ein Kind betroffen wird und dem entgegenzutreten wir nicht in der Lage sind? — Oder war es die Schuld des behandelnden Arztes, des Schularztes, der Eltern, ein System- oder Organisationsfehler? — Hätte der behandelnde Arzt nicht besser die Eltern oder den Schularzt auf eine eventuelle Gefahr des Impfens aufmerksam machen sollen oder hätte der Schularzt über die vorausgegangene Erkrankung nicht auch in anderer Weise unterrichtet sein müssen?

Es ist nützlich, daß solche Fragen aufgeworfen werden, obgleich sie wenigstens bezüglich der Tuberkulose eben noch nicht beantwortet werden können, da ja die Beziehungen von Impfkrankheit und Tuberkulose an und für sich noch eine Frage bedeuten. Deshalb möchte ich noch eine Krankengeschichte mitteilen, die ebenfalls eine Aktivierung der Tuberkulose durch die Impfung zum Gegenstand hat.

Musa W., 11 Jahre alt, asthenisch, blaß, Ernährung unter mittel, als Kleinkind gekränkelt. In der Schule gilt der Gesundheitszustand als labil. Eine Röntgendurchleuchtung offenbarte einen harten Herd im Obergeschoß der rechten Lunge.

Am 2. 5. in der Schule geimpft. Revakzination. Nach 4 Tagen subfebrile Temperaturen, die etwa 3 Tage anhalten, dann Wohlbefinden. Impfreaktion war mittelstark.

16. 5. wird mir das Mädchen vorgestellt. Klagt über Müdigkeit, schlechtes Befinden und Hüsteln. Dieser Zustand soll schon 5—6 Tage anhalten. Perkutorisch ist hinten links in der Höhe des V. Brustwirbels eine leichte Dämpfung festzustellen. Ebenda verschärftes inspiratorisches Atemgeräusch und verlängertes sakkadiertes Exspirium von stark bronchialem Charakter. Ebenda Pfeifen und inspiratorisch knatternde und zuweilen feinblasige Rasselgeräusche. Temperatur 37,3°. Therapie: Bettruhe. Senfteig, Calc. sulfoguaj.

Blutbild: Gz. 11000, Eo. 5, St. 1, Sg. 38, Ly. 54, Mo. 2, Pol (+), Eo. +.

17. 5. Morgens 36,5°, abends 37,3°.

18. 5. Morgens 36,3°, abends 37,6°. Physikalisch ohne Veränderung.

Blutbild: Gz. 7—9000, Eo. 2, St. 3, Sg. 45, Ly. 46, Mo. 3, Reiz 3, Pol. +, Eo. +.

24. 5. Nachuntersuchung: Temperatur unter 37°. Allgemeinbefinden gut. Die Geräusche links hinten sind nicht mehr zu hören. Das Inspirium nicht mehr so scharf. Das Exspirium noch sakkadiert und verlängert.

Blutbild: Gz. 10000, Bas. 1, Eo. 6, St. 0, Sg. 36, Ly. 52, Pol. (+), Eo. +.

Röntgenprotokoll (Durchleuchtung und Aufnahme): Musa W., 11 Jahre alt. Rechts Lungenspitze hell. Über der linken Lungenspitze diffuse Verschleierung. Hilusschatten beiderseits stark verbreitert, mit strangförmigen Ausstrahlungen in die entsprechenden oberen und unteren Lungenfelder. Im Bereiche beider Hilusschatten vereinzelte kleinere Drüsenschatten. Links infraklavikulär zwischen I. und II. Rippe vorn, mehr nach lateral zu, verläuft eine etwa 3 cm lange und 1/2 cm breite, dichte Verschattung, die unscharfe Konturen aufweist. Median und unter dieser Verschattung sind mehrere kleinere, rundliche, unscharf konturierte Schattenflecken zu erkennen.

Verstärkte streifige Lungenzeichnung beiderseits. Der sinus-phrenico-costalis ist beiderseits frei und zeigt normale Entfaltung bei der Atmung.

Retrokardialraum hell. Kor. und Aorta röntgenologisch o. B.

Nebenbefund rechtsseitige Halsrippe (24. 5. 1928. *L. Findeisen*).

Das immunbiologische Geschehen deutet auch hier auf eine Aktivierung eines tuberkulösen, schon harten Lungenherdes. Die entzündliche Reaktion des Herdes läßt sich aus der Änderung des Allgemeinzustandes, der Temperatur, des Blutbildes und dem physikalischen Befunde ablesen. Die Röntgenplatte zeigt die dem physikalischen Befunde entsprechende Lokalisation des obsoleten Lungenherdes mit frischen, wenn auch wahrscheinlich nur sekundären, unspezifischen Veränderungen in der Nachbarschaft, was den physikalischen Befund in eindeutiger Weise ergänzt.

Die enge Beziehung zwischen Entzündung des tuberkulösen Herdes und der Impfkrankheit ist auch hier mehr als wahrscheinlich, da die ersten Zeichen der Aktivierung etwa 10 Tage nach der Impfung wahrgenommen werden konnten. Derartige flüchtige Herdreaktionen sind natürlich leicht zu übersehen, wenn der Arzt sich nicht besonders darauf einstellt. In diesem Falle war der Impfschaden dem Impfling weiter nicht nachteilig. Vielleicht ist die flüchtige Herdreaktion, wie bei gut eingestellter Tuberkulintherapie, dem Kinde sogar von Nutzen gewesen.

Jedoch ist von Exazerbationen tuberkulöser Herde im Anschluß an Impfkrankheit, wenn man von den dem englischen Vakzinekomitee bekannten meningealen Erkrankungen absieht, bisher nichts bekannt.

Wenn auch der Einwand, daß im ersten Falle die tuberkulöse Natur der miningealen Erkrankung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, während im zweiten Falle ein zufälliges Zusammentreffen von Impfkrankheit und tuberkulöser Herdreaktion vorliegen könnte, nicht zurückgewiesen werden kann, so drängen doch die beiden Krankengeschichten, zur Frage der Beziehungen von Vakzination und Tuberkulose Stellung zu nehmen.

Ohne weitere Mitteilungen abzuwarten, müßte dennoch mit der Möglichkeit einer engeren Verknüpfung gerechnet werden.

Weshalb sollte auch eine solche ausgeschlossen sein, wo doch Exazerbationen tuberkulöser Herde infolge einer ganzen Reihe anderer Milieuschäden sowohl infektiöser, wie Masern, Grippe, Keuchhusten, als auch physikalischer Natur, wie Auskühlung, Durchnässung, Überstrahlung mit Licht und Röntgen, durchaus nicht nur ausnahmsweise beobachtet werden.

Wie oben schon angedeutet, müßte bei Exazerbation eines stummen, tuberkulösen Herdes infolge von Impfkrankheit die die vakzinale Allergie begleitende Tuberkulinüberempfindlichkeit eine Rolle spielen. Es würde sich also um eine ähnliche biologische Bindung handeln, wie auch bei Masern und Tuberkulose. Was *Goebel-Herbst* über das Aufflammen schon abgeklungener Tuberkulinreaktionen in den ersten Tagen der Masernprodromen (nach *Goebel*, Erg. d. Inn. Med. u. Kinderh. 1929) mitgeteilt haben, kann ich vollauf bestätigen, denn kurz vor der Veröffentlichung dieser Beobachtungen des Jahres 1927 habe auch ich an 4 skrophulösen Kindern, die unter Ektebinbehandlung standen, die schon vor 2—3 Wochen angelegten und bereits abgeklungenen Ektebinreaktionen mit Einsetzen der Masernprodromen in verstärktem Maße aufflammen sehen.

Mit Recht wird von *Goebel* darauf hingewiesen, daß das Aufflammen des tuberkulösen Herdes bereits in den Prodromen der Masern zustande kommen könnte. Daß eine geraume Zeit bis zur klinischen Wahrnehmbarkeit verstreichen muß, ist ja nur zu verständlich.

Die biologische Situation bei Vakzination dürfte also für eine Aktivierung stummer, tuberkulöser Herde annähernd in gleicher Weise günstig sein, wie auch im Prodromalstadium der Masern. Die weitere Entwicklung des aufgeflammten Herdes dürfte aber, wie die beiden Krankengeschichten lehren, von der Immunitätslage, vor allem dem Grade des Durchseuchungswiderstandes bestimmt werden.

VI.

(Aus der mit dem Budapester Stefanie-Kinderspital in Verbindung stehenden Universitätsklinik [Direktor: Prof. Dr. *Johann v. Bókay*].)

Die Untersuchung der vegetativen Innervation des Herzens mittels Elektrokardiographie.

Von

Dr. PAUL v. KISS,
Assistent.

Die Elektrokardiographie ermöglicht nicht nur einen wertvollen Einblick in den Mechanismus der verschiedenen Arythmien und Leitungsstörungen, — sie bietet auch in gewissen Fällen wertvolle Angaben zur Untersuchung der vegetativen Innervation des Herzens. Mit ihrer Hilfe können wir den Innervationszustand graphisch erfassen und das so gewonnene Elektrokardiogramm bei späteren vergleichenden Nachuntersuchungen verwerten.

Es ist allgemein bekannt, daß aus dem Rhythmus des Pulses, *zwischen gewissen Grenzen* und unter Beachtung gewisser Forderungen, auf den vegetativen Innervationszustand des Herzens gefolgert werden kann. So wird allgemein die Sinus-Tachykardie unter die sogenannten „hypersympathikotonische“ Symptome eingereiht und die Sinus-Bradykardie als ein hypervagotonisches Zeichen aufgefaßt. Wir wissen weiter, daß bei der Beurteilung des Gleichgewichtszustandes des gesamten vegetativen Nervensystems die Untersuchung des kardiovaskulären Innervationszustandes sehr wertvolle Angaben bietet.

Auf Grund eines solchen Gedankenganges stellte ich den Versuch, elektrokardiographisch zu erfassen, in welchem Maße in einem gegebenen Falle *die vegetative Herzinnervation in vagotonischer Richtung labil bzw. stabil sei.* Ich verwendete in dieser Untersuchungsreihe den okulo-kardialen Reflex. Der zur Auslösung dieses Reflexes verwendete Reiz ist — wie allgemein bekannt — ausgesprochen vagotrop: werden die Bulbi gedrückt, so tritt — in positiven Fällen — eine Sinus-Brady-

kardie auf, die solche Grade erreichen kann, daß die Pulszahl während der Kompression auf die Hälfte bzw. auf ein Drittel der Anfangswerte sinken kann. Der Druck auf die Bulbi wird gewöhnlich eine viertel bis eine halbe Minute lang ausgeübt, damit während dieser Zeit die Pulszahl bzw. die Zahl der Herzkontraktionen bestimmbar und aus der Bradykardie das Vorhandensein des positiven „Aschner-Phänomens" feststellbar sei. Wir ergänzten diese Untersuchungen am Krankenmaterial der Budapester Kinderklinik dahin, daß wir gleichzeitig mit der Untersuchung des okulo-kardialen Reflexes bei der untersuchten Person auch ein Elektrokardiogramm verfertigten; wir trachteten so den graphisch registrierten Ausfall des Aschner-Versuches einer genaueren Analyse zugänglich zu machen. Auf unserer Klinik ist die elektrokardiographische Untersuchung sehr leicht ausführbar, da der Kranke zum Zwecke der Untersuchung nicht in einen besonderen Raum — wo das Elektrokardiograph aufgestellt ist — überführt werden muß; ein solcher Transport erhöht bedeutend die Zahl der die Realität der Untersuchungen bedrohenden äußeren Zwischenfälle. Bei uns ist ein jedes Krankenzimmer mittels einer Standardleitung mit dem Apparat — der in einem isolierten Zimmer aufgestellt ist — verbunden, die Elektroden werden an den Kranken im Bett in der gewohnten Umgebung angelegt und so der Einfluß störender Nebenumstände auf das Minimum reduziert. Die bei dem Versuch behilfliche Person (ich ergreife hier die Gelegenheit, Frl. *Pálffy* bzw. den Herren *Gulácsy* und *Ramesdorfer* für die gewissenhafte Hilfe meinen innigsten Dank auszusprechen), also diejenige, die den Druck auf die Bulbi ausüben wird, versieht sich mit Gummihandschuhen und ruft durch die Vermittlung einer dritten Person mittels Haustelephon den bei dem Apparat Arbeitenden in dem Momente an, wo der Druck auf die Bulbi beginnt bzw. aufhört. Der so ausgeführte Aschner-Versuch besitzt noch den Vorteil, daß der Druck nur fünf bis sechs Sekunden lang ausgeübt werden muß, da in dem Apparat auf dem Negativ jede halbe Sekunde automatisch vermerkt wird; dadurch wird die Feststellung, in welchem Grade die Bradykardie besteht, ebenso wie die Umrechnung der Pulszahl auf eine Minute, sehr erleichtert.

Bei den Untersuchungen verwendeten wir folgende Technik: in der zweiten Ableitung nahmen wir einige Sekunden lang bei normalem Herzrhythmus das Elektrokardiogramm auf, dann, ohne die Aufnahme zu unterbrechen bzw. den Apparat

abzustellen, ließen wir den Druck auf die Bulbi ausüben. Während der Dauer der Impression ließen wir auf das Negativ mit Hilfe einer Sonde einen Schatten werfen, um die verflossene Zeit während dem Drucke zu fixieren; dann wurde — nach dem Nachlassen des Druckes — der Ausschlag der Saite wieder solange registriert, bis der Rhythmus der Ausschläge wieder demjenigen vor dem Druckversuche gänzlich gleich wurde.

Bei diesen Untersuchungen verhielten sich unsere Kranken folgendermaßen:

1. Es waren solche, bei denen während der Dauer des bulbären Druckes nach den ersten rhythmischen normalen Ausschlägen sich gar kein Ausschlag zeigte. Im genannten Falle war also zwischen den beiden an der Untersuchungsperson angelegten Elektroden die auf die Herzkontraktionen charakteristische Potentialdifferenz nicht nachweisbar, ja sogar nach dem Nachlassen des Druckes vergingen gute paar Sekunden, bis endlich die Saite mit dem ersten Ausschlag den Wiederbeginn der Herzkontraktionen anzeigte.

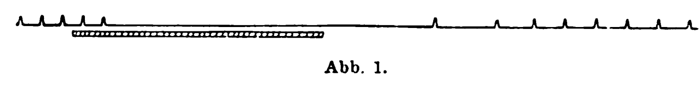


Abb. 1.

Die Dauer des bulbären Druckes

Bei dem Kranken Nr. 1 dauerte der Druck auf den Bulbus 7 Sekunden und die Saite blieb 10 Sekunden lang unbeweglich, das heißt die Herzkontraktionen blieben 10 Sekunden lang aus. Zwischen der I. und II. Kontraktion nach der Pause verstrichen 1,5 Sekunden; dies würde einem Minutenpuls von 40 Kontraktionen entsprechen. Der II. und III. Ausschlag wurde durch eine 1,2-Sekunden-Spanne getrennt, dies entspricht einem Minutenpuls von 50 Kontraktionen. Nach dem III. Pulsschlag wurde die Herzaktion rhythmisch, eine dauernde Bradykardie mit einer 60er Pulszahl. Vor dem Bulbarversuch hatte der Kranke einen Puls von 96 Schlägen pro Minute.

2. Bei einer anderen Gruppe der Kranken führte zwar die Saite während der Dauer des Druckes Ausschläge aus, diese waren aber äußerst spärlich.

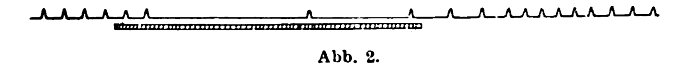


Abb. 2.

Bei dem Kranken Nr. 2 dauerte der Druck 9 Sekunden lang, die Herzkontraktionen blieben für 4 Sekunden gänzlich aus, dies entspricht einem Puls von 15 Schlägen pro Minute. Auf den ersten Ausschlag folgte nach 2,5 Sekunden ein zweiter, dies würden 24 Schläge pro Minute ausmachen. Nach dem Aufhören des Druckes erhalten wir für eine Sekunde einen Puls, dem pro Minute 80 Schläge entsprächen, dann schlägt der Rhythmus für 2,5 Sekunden in eine Tachykardie über, die 164 Kontraktionen pro Minute entspricht. Vor dem Versuche hatte der Kranke 134 Schläge pro Minute. Vor dem Versuch war also bei dem Kranken Tachykardie vorhanden, woraus man unmöglich auf eine solche hochgradige Vagotonie des Herzens hätte folgern können. Die andere Beobachtung, worauf wir noch später zurückkommen, besteht darin, daß

nach dem Aufhören des Bulbusdruckes und der Bradykardie eine so hochgradige Tachykardie sich einstellt, daß binnen der obengenannten Zeitspanne die Zahl der Herzkontraktionen mit 30 Schlägen den vor dem Versuch ohnehin schon tachykardialen Rhythmus übersteigt.

3. Bei einer dritten Krankengruppe trat zwar während dem Aschnerschen Druck Bradykardie auf, aber nur angedeutet, sie hörte noch unter dem Bulbusdrucke gänzlich auf, ja, sie schlug sogar während der letzten Hälfte des Druckversuches in Tachykardie um.



Abb. 3.

Bei dem Kranken Nr. 3 verändert sich die Frequenz des Pulses von 120 in 60 Schläge pro Minute, um dann in der letzten Phase des Druckversuches in Tachykardie mit 160 Schlägen umzuschlagen, und um dann durch diese Tachykardie in den normalen Rhythmus zurückzukehren.

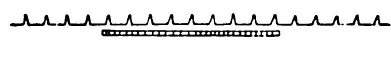


Abb. 4.

4. Es waren Fälle, wo der Rhythmus der Herzkontraktionen während dem Druckversuche sich nicht änderte.

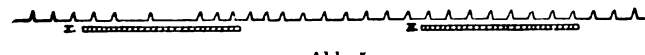


Abb. 5.

5. Endlich waren noch solche Kranke, bei denen der erste Aschnersche Eingriff Bradykardie hervorrief, wo der Reflexverlauf dem III. Typ entsprach, bei denen aber bei einem zweiten nach einigen Minuten wiederholten Versuch keine Bradykardie, sondern nur ein unveränderter Rhythmus zu verzeichnen war.

Unter den obengenannten Fällen war bei Fall Nr. 1 die Innervation des Herzens in vagotoner Richtung gänzlich labil, und ich glaube, daß man in einem solchen Falle mit Recht von einer Vagotonie des Herzens sprechen kann. Im Fall Nr. 4 hingegen ist das vegetative Innervationsgleichgewicht dadurch charakterisiert, daß es mit dem Aschner-Griff nicht in vagotone Richtung verschoben werden kann. Der Grund hierzu wäre in einzelnen Fällen in einer sympathikotonischen Verschiebung des Gleichgewichtes, in anderen in einer stabilen Fixation desselben zu suchen, mit welchen Umständen wir uns im Rahmen dieser Mitteilung nicht weiter befassen wollen.

Mehr Erklärung erheischen hingegen die Fälle Nr. 2, 3 und 5. Wie aus dem Elektrokardiogramm ersichtlich, ist in diesen Fällen das vegetative Gleichgewicht des Herzens dem Aschner-Griff, also einem vagotropen Reiz gegenüber, mehr oder minder labil. Bei der Anwendung dieses Reizes wird das

Gleichgewicht in eine ausgesprochen vagotone Richtung verschoben, dann wird in einzelnen Fällen diese Schwankung noch während der Einwirkungsdauer des Reizes kompensiert, und dann stellt sich, sozusagen als sekundäre Reaktion, eine sympathikotone Schwankung ein. Eine solche zweifache Reaktion wurde schon von *Guillaume* beobachtet. Blieb die zweifache Schwankung oszillierend noch eine Zeitlang nach dem Aufhören der Reizeinwirkung bestehen, so sprach *Guillaume* von neurotonischem Zustand.

Was ist die Ursache einer solchen zweifachen Schwankung?

Befindet sich ein Herz im labilen Gleichgewichte, so kommt unter der Einwirkung eines vagotropen Reizes eine primäre vagisch gerichtete Schwankung in seinem Innervationsgleichgewicht zustande. Die nachkompensatorische bzw. die ohne zwischengeschalteter Kompensationspause auftretende sekundäre Sympathiekotonie wäre vielleicht damit zu erklären, daß der, die peripherischen sensiblen Nerven treffende Reiz auch auf die sympathischen Fasern übergreift und so das labile Herz in eine Tachykardie überführt. Ob dieser sekundäre, höchstwahrscheinlich durch autonome Zentren vermittelte sympathische Reiz auch auf die Nebennieren einwirkt, und ob er dort eine erhöhte Adrenalinproduktion, die mit einem erhöhten Adrenalinzufluß ins Blut verbunden ist, hervorruft, ist noch nicht ganz geklärt. Bei einer solchen Überschwemmung des Blutes mit Adrenalin kann natürlich, auch nach dem Aufhören des primären Reizes, die Hyperadrenalinämie noch längere Zeit bestehen, wie dies unser Fall Nr. 5 zeigte. In diesem Falle zeigte der okulokardiale Reflex eine vagotone Labilität, — die Bradykardie schlug aber noch während der Reizeinwirkungsdauer in Tachykardie über. Der nach einigen Sekunden wiederholte Aschner-Versuch konnte schon Bradykardie überhaupt nicht hervorrufen.

Es gibt zur Erklärung obiger Reaktionen gewiß noch andere Möglichkeiten wie die von uns genannten; dieselbe ist aber sehr plausibel, und sie kann vielleicht durch weitere Untersuchungen noch unterstützt werden.

VII.

(Aus der I. Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck in Hamburg [Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. *Knack*].)

Die Prognose der akuten diffusen Glomerulonephritis im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung ihres späteren Verlaufes.

Von

RICHARD LEVY.

Im Allgemeinen Krankenhause Barmbeck wurde bereits seit der Vorkriegszeit unter dem Einfluß von *Fahr*, dem Mitarbeiter *Volhards* sowie *Knack*, einem Schüler von *Volhard* und *Fahr*, den Brightschen Nierenerkrankungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Dieser Arbeit wurde das seit Bestehen des Krankenhauses gesammelte Material kindlicher akuter diffuser Glomerulonephritiden aus den inneren Abteilungen einschließlich der Infektionsabteilung zugrunde gelegt. Die klinische Bearbeitung des Materials unterlag im Laufe der Jahre den Professoren *Luce, Reiche, Rumpel* und *Knack*, die pathologisch-anatomische wurde von den Professoren *Fahr, Gerlach* und *Gräff*, die physiologisch-chemische von Dr. *Feigl* und Prof. *Halberkann* ausgeführt.

Es handelt sich im ganzen um 120 akute diffuse Glomerulonephritiden bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis zur Vollendung des 15. Lebensjahres, über die in den Krankengeschichten genauere Angaben auf Grund des *Volhard-Fahr*schen Systems vorhanden sind.

Es starben im akuten bzw. subakuten Stadium 7 (5,8%), und zwar 3 unter dem Bilde der eklamptischen Urämie nach einer Krankheitsdauer von einem Tag bzw. 3 und 5 Wochen; ein Säugling, bei dem das Krankheitsbild durch schwere doppelseitige Pleuritis und Perikarditis mit Exsudatbildung sowie multiple Pneumonien kompliziert war, starb nach 4 Tagen an Herzinsuffizienz; ein anderer Säugling von 5 Monaten, der, an einer Lues congenita leidend, erst 4 Wochen nach Beginn der

Krankheit mit starken Ödemen in recht elendem Zustand eingeliefert wurde, ging 14 Tage später zugrunde, nachdem auch eine doppelseitige Nierendekapsulation die Diurese nur wenig gefördert hatte; 2 Kinder starben nach 8 bzw. 14 Tagen, nachdem sie 8 bzw. 9 Tage lang fast anurisch waren.

Dreimal konnte die Diagnose der akuten, dreimal die der subakuten diffusen Glomerulonephritis durch die Sektion bestätigt werden, der letzte Fall stellte sich als schwerste interstitielle Nephritis heraus:

Lieselotte G. — Prot.-Nr. 15524/1928. 13 Jahre alt, vor 9 Tagen an Scharlach erkrankt. Aufnahmebefund: Ausgeprägtes Scharlachexanthem am ganzen Körper. Ödeme des Gesichts und der Unterschenkel. Blutdruck R.R. 108/35. Urin: Eiweißtrübung. Sed: Urate. Bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 800—1100 ccm werden nur 100—300 ccm ausgeschieden.

Ab 5. Tag völlige Anurie.

7. Tag: R.R 140/70. R.-N 135 mg-%. Dekapsulation der rechten Niere.

8. Tag: Dekapsulation der linken Niere: weiterhin Anurie.

14. Tag: R.-N 256 mg-%. R.R. 135/50. Mittags werden spontan 30 ccm Urin entleert: Eiweiß +, Sed: Leuko +++, Bakterien +, Epithelien +. Nachmittags plötzlicher Exitus. *Sektionsbefund der Nieren: Doppelseitige interstitielle Nephritis mit hochgradiger Schwellung der Nieren.*

Makroskopisch: Oberfläche glatt, von trüber, gelblicher und roter Farbe. Konsistenz hochgradig erweicht, auf der Schnittfläche ist die Zeichnung erkennbar, die Rinde hochgradig getrübt, von blaßgelber Farbe, die Markrindengrenze verwischt. Das Mark zeigt in seiner äußeren Hälfte zahlreiche kleine Pünktchen von weißgrauer Farbe.

Mikroskopisch: Ausgedehnte interstitielle Infiltrate aus Plasmazellen und eosinophilen Leukozyten. Kein Fett.

Zum Vergleich der Krankheitsverlauf der Glomerulonephritis, die ebenfalls durch Anurie zum Tode führte:

Ilse B. — Prot.-Nr. 5623/1928. 7 Jahre alt, seit 8 Wochen Mattigkeit, seit 3 Tagen wenig Wasserlassen; Erbrechen. Befund: Ödeme im Gesicht, an den Unterschenkeln und Füßen. R.R. 125/88, R.-N 154 mg-%; Augenhintergrund normal; im Urin Eiweiß +, granulierte und hyaline Zylinder, Leukozyten und Epithelien. Bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 250 ccm werden nur 20 ccm ausgeschieden. Ansteigen des R.-N auf 200 mg-%: 5. Tag: Dekapsulation beider Nieren: einige Stunden später Exitus letalis.

Sektionsbefund der Nieren: Akute Glomerulonephritis.

Mikroskopisch: Schwere akute Glomerulonephritis, teilweise mit Schlingennekrose; stellenweise auch schon beginnende Kapselwucherungen. Einzelne Glomeruli sind mit besonders viel Blut ausgefüllt, die Schlingenepithelien sind hochgradig atrophisch.

Diese beiden Fälle sind die einzigen, die eine völlige bzw. so gut wie völlige Anurie zeigten, die auch nach *Volhard* als prognostisch sehr ungünstig zu betrachten ist.

Heubner sah in der Privatpraxis in 14%, in der Spitalpraxis in 26% der Fälle die kindliche Nephritis tödlich verlaufen. Den übrigen drohe aber immer noch die Gefahr der chronischen Nephritis. *Clausen* hatte unter 102 Fällen von Glomerulonephritis im Kindesalter 21 Todesfälle, davon 10 durch Urämie, je 4 durch Pneumonie und Sepsis, 2 durch Herzstörungen und 1 durch Keuch-

husten. *Ernberg* fand für die akute Nephritis bei Kindern eine Mortalität von 16%, während *James* unter 188 Fällen nur 2 Todesfälle hatte.

Bei 2 unserer Patienten ging die Krankheit in das *chronische Stadium* über und führte im Verlauf von 3 bzw. 8 Jahren zum Tode:

Rolf D. — Prot.-Nr. 13983/1926. 9 Jahre alt, seit 8 Tagen Otitis media. Aufnahmebefund: Ödeme, R.-N 31 mg-%; Urin: 1½ ‰, Eiweiß nach Eßbach; hyaline Zylinder, mehrere Erythrozyten, vereinzelte Leukozyten. Nach 3½ Wochen status idem. *Gegen ärztlichen Rat entlassen.*

Erste Wiederaufnahme: 10 Tage später.

Subjektives Wohlbefinden, keine Ödeme, Temperatur subfebril. R.R. 120/80, R.-N 41 mg-%; Urin: Esbach 1‰, hyaline Zylinder, Leukozyten und Epithelien vereinzelt. Nach 8 Tagen status idem; ungeheilt auf Wunsch entlassen.

Zweite Wiederaufnahme: 6 Jahre später.

Anamnese: Seither Mattigkeit beim Aufsein. Befund: Keine Ödeme, R.R. 139/85, R.-N 67 mg-%. Urin: Esbach 5‰, Erythro +, Leukozyten ++, hyaline Zylinder ++, granulierte Zylinder ++, doppeltbrechende Substanz +.

Nach 14 Tagen Diät: R.-N 40 mg-%. Im Urin keine Zylinder mehr. Wasserversuch: Ausscheidung in 12 Stunden, niedrigstes spez. Gewicht 1002, Konzentrationsversuch: Spez. Gewicht 1015. Nach weiteren 6 Wochen status idem; Entlassung.

Nach Mitteilung der Mutter starb der Patient 1½ Jahre später an seinem Nierenleiden. Nähere Umstände waren auch auf wiederholte Anfragen nicht zu erfahren. Als Ursache für das Chronischwerden der Erkrankung könnte in diesem Falle die ungenügende Behandlung im akuten Stadium angeführt werden. Hinzu kommt, daß es sich um eine Nephritis handelt, bei der die Hämaturie nicht im Vordergrund des Sedimentbildes steht, also eine „nichthämorrhagische Form", für welche die Prognose, wie später noch gezeigt werden soll, eine schlechtere ist als für die „hämorrhagische Form".

Otto R. — Prot.-Nr. 447/1925. 4 Jahre alt. Anamnese: Vor ca. 5 Wochen Masern, vor 8 Tagen morgens Bauch aufgetrieben und hart. Wenig Wasserlassen. Abends Gesicht und Beine geschwollen. Kein Fieber. Befund: Starke Ödeme am ganzen Körper. R.R. 130/60, R.-N. 42 mg-%. Wa.R. —. Flüssigkeitsaufnahme 800 ccm — Ausscheidung 80 ccm; spez. Gewicht 1042. Esbach 17‰. Sed.: Erythro, hyaline Zylinder, granulierte Zylinder ++; Leukozyten, Epithelien +.

15. Tag: R.R. 102/55, R.-N 28 mg-%. Wasserversuch sehr stark verzögert. Augenhintergrund normal, status idem.

Eiweißausscheidung schwankend, bis 40‰.

Nach 4 Wochen: Plötzlich keine Eiweißausscheidung mehr, Einsetzen der Diurese, Abnahme der Ödeme, Verbesserung des Sedimentbefundes. Nach 10 Wochen „glänzendes" Allgemeinbefinden, geringe Eiweißausscheidung, schlechte Flüssigkeitsausscheidung; gebessert entlassen.

Diagnose: Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

1. Wiederaufnahme: Schon 9 Tage später.

Verschlimmerung des Zustandes im Anschluß an Erkältung. Kind hinfällig, unlustig.

Befund: Starke Ödeme des ganzen Körpers, Zyanose des Gesichts. Linke Herzgrenze jetzt 2 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. R.R. 95/50,

R.-N 18 mg-%. Urin: Esbach 6 ‰, granulierte Zylinder, Leukozytenzylinder, hyaline Zylinder. Erythro vereinzelt.

Verlauf: Starke Flüssigkeitsretention. Die Eiweißausscheidung schwankt zwischen 2 ‰ und 15 ‰ Esbach; das spez. Gewicht des Harns zwischen 1015 und 1040; nur einmal findet sich doppeltbrechende Substanz in spärlicher Menge. Nach 5 Wochen Entlassung.

2. Wiederaufnahme: 2¼ Jahr später.

Anamnese: Liegt fast dauernd zu Bett; beim Aufsein Anschwellung des Hodensacks; Augenlider morgens sehr oft geschwollen. Bei Witterungswechsel wenig Wasserlassen. Bekommt nur ungesalzene Kost.

Befund: Mittelkräftig, Gesicht etwas gedunsen; linke Herzgrenze ½ Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. R.R. 105/75, R.-N 28 mg-%, Wa.R. —. Urin: Esbach 12 ‰, Leuko, Erythro, hyaline und granulierte Zylinder.

Verlauf: Öfters stärkere Flüssigkeitsretention mit Auftreten von Ödemen, besonders bei akuten Infekten wie Pharyngitis, Otitis media, Angina lacunaris, Bronchitis.

Nach 4 Wochen auf Wunsch entlassen.

Diagnose: Nephrose.

3. Wiederaufnahme: ¼ Jahr später.

Befund: Am behaarten Hinterkopf impetiginisiertes Ekzem. Starke Ödeme am ganzen Körper. R.R. 105/70; R.-N 77 mg-%. Urin: Esbach 20 ‰, massenhaft hyaline und granulierte Zylinder. Nach 14 Tagen Beginn der Diurese, nach 3 Wochen keine Ödeme mehr. Jetzt Wasserversuch: Ausscheidung in 7 Stunden: Niedrigstes spez. Gewicht 1001. Konzentrationsversuch: Spez. Gewicht 1028. Von nun ab wieder schlechte Wasserausscheidung. In 3 Wochen werden die Ödeme so stark, daß die Haut am linken Oberschenkel platzt. 3 Tage lang intermittierendes Fieber von über 40°. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Frische eitrige Pleuritis und Peritonitis; *schwere chronische Nephrose*. Mikroskopischer Befund der Nieren: *Starke chronische Parenchymentartung der Rindenkanälchen;* einzelne interstititielle Entzündungsherde; stellenweise tropfiges Hyalin.

Es handelt sich hier um das Bild einer Nierenerkrankung, die, als akute entzündliche Mischform beginnend, in ihrem degenerativen Anteil chronisch wurde und in dieser Form in 3½ Jahren zum Tode führte. Es fragt sich nun, wie die entzündlichen Erscheinungen im akuten Stadium zu deuten sind. Die Tatsache, daß die zu Anfang bestehende Blutdruckerhöhung — R.R. 135/80 bei einem 4jährigen Kinde — in einem Stadium zurückging, da die degenerativen Symptome noch im Zunehmen begriffen, spricht dafür, daß sie durch den entzündlichen Prozeß bedingt war. Bei der Sektion fanden sich nur einzelne interstitielle Entzündungsherde. Daß eine ausgedehnte interstitielle Nephritis eine Erhöhung des Blutdrucks und überhaupt das Krankenbild einer diffusen Glomerulonephritis bedingen kann, beweist der oben mitgeteilte Fall. Aber man darf wohl annehmen, daß ein solcher interstitieller Prozeß derart ausgedehnt und intensiv sein muß, daß an den Nieren Zeichen der stattgehabten Entzündung in Form von Narben zurückbleiben müßten. Diese aber haben sich bei der Sektion nicht nachweisen lassen. Demnach hat es sich mit Wahrscheinlichkeit im akuten Stadium um eine diffuse Glomerulitis gehandelt, die bald abklang und zur restitutio des Glomerulusanteiles führte, während die nephrotische Komponente dieser Mischform völlig in den Vordergrund des Krankheitsbildes trat. Warum der degenerative Prozeß nicht zur Ausheilung

gelangte — es handelt sich nicht etwa um eine Lipoidnephrose, deren mögliches Entstehen im Gefolge der akuten diffusen Glomerulonephritis *Kylin* erwähnt —, ist unklar. Die vereinzelten interstitiellen Herde haben sich wohl erst im späteren Stadium in der Niere gebildet.

Die *Nachuntersuchung der noch lebenden Patienten* wurde so gestaltet, daß an die Eltern bzw. an die Patienten selbst, soweit sich die Adressen ermitteln ließen, ein *Fragebogen* gesandt wurde, in dem durch eine größere Anzahl von Fragen versucht wurde, ein Urteil über den bisherigen Verlauf der Nierenerkrankung zu gewinnen. Es wurde insbesondere gefragt, ob und wie lange nach Verlassen des Krankenhauses weitere ärztliche Behandlung stattfand, ob und wie lange der Patient noch bettlägerig war und Diät einhielt, ob, in welcher Form und bei welcher Gelegenheit sich die Nierenerkrankung wieder bemerkbar machte. Weitere Fragen erstreckten sich auf sonstige Erkrankungen in der Zwischenzeit, spätere Krankenhaus- oder ärztliche Behandlung, auf die körperliche Entwicklung seit der Entlassung aus dem Krankenhause, den Schulbesuch, die Berufswahl u. a. m.

Von 99 Fragebögen kamen 65 ausgefüllt zurück. Nunmehr wurden diese Patienten aufgefordert, sich an einem festgesetzten Tage, möglichst in den Vormittagsstunden, zur *Untersuchung* einzufinden, nachdem vom Mittagessen des vorhergehenden Tages an keinerlei Getränke oder flüssige Speisen mehr eingenommen werden sollten. Falls ein Erscheinen am Vormittag unmöglich sei, sollte eine Stunde vor dem Eintreffen im Krankenhaus zum letzten Mal Urin gelassen werden. Vom Morgenurin war eine Probe in einer mittelgroßen, vorher gut gereinigten Flasche mitzubringen.

Vorversuche für den ambulanten Durstversuch, zum Teil von Ärzten der Abteilung, zum Teil vom Verf. vorgenommen, zeigten, daß die gesunde Niere im Morgenurin bis 1030 und darüber konzentriert — selbst bei reichlichem Genuß von Obst am Vorabend erreichte Verf. im Morgenharn eine Konzentration von 1029 —, während das spezifische Gewicht des Urins in den nächsten Stunden meist unter diesem Werte bleibt. Es erwies sich weiterhin, daß das Dursten ohne erhebliche Beschwerden ertragen wird, wie später auch von Personen bestätigt wurde, die in ihrem Beruf körperlich anstrengende Arbeiten verrichten müssen (Bäcker, Schlosser u. ä.). Natürlich mußte bei dieser Methode von vornherein mit Fehlerquellen gerechnet werden, sei es, daß der Begriff „flüssige

Speisen“ vom Patienten ohne vorherige mündliche Unterredung nicht richtig aufgefaßt wurde, sei es, daß die Kinder, um die es sich bei den Nachuntersuchten ja zum großen Teil handelt, uneingestandenermaßen doch Flüssigkeit aufgenommen hatten. Um mögliche Fehlerquellen auszumerzen, werden zur Zeit weitere umfangreichere Untersuchungen angestellt, die diesen *ambulanten Durstversuch auf eine für die Praxis brauchbare Basis* stellen sollen. Auf eine Prüfung der Flüssigkeitsausscheidung wurde verzichtet, da, wie kürzlich auch *Kelemen* nachwies, die maximale Konzentration zwar eine reine Nierenarbeit ist, die Ausscheidung jedoch, wenn nicht in Ruhelage geprüft, durch extrarenale Komponenten beeinflußt werden kann. Auch Untersuchungen über die Möglichkeit der ambulanten Durchführung des Wasserversuches finden zur Zeit noch statt.

Es wurde außerdem für die vorliegende Nachuntersuchung bei allen, deren Urin unter einem spezifischen Gewicht von 1028 geblieben war — beinahe der Hälfte der Nachuntersuchten —, auch noch eine Alkalibelastung nach den Angaben von *Rosenberg* und *Hellfors* vorgenommen:

Die Patienten bekommen morgens nüchtern 20 g Natrium bicarbonicum, in 400 ccm Wasser aufgelöst. 2 Stunden lang wird in ½stündigen Abständen die aktuelle Reaktion des Harns bestimmt. Bei gesunden Nieren steigt dabei die p_H des Harns auf mindestens 8,0 an, bei kranken Nieren wird, je nach dem Grade der Schädigung, ein geringerer Wert erreicht. Die Vorteile dieser Methode bestehen nach *Rosenberg* und *Hellfors* darin, daß sie nur wenig Zeit in Anspruch nimmt und auch bei ödematösen Patienten brauchbare Resultate liefert. Die Bestimmung der Wasserstoff-Ionenkonzentration mittels der Indikatorenmethode von *Michaelis* ist einfach und kann leicht erlernt werden. Durch sekretorische Anomalien des Magens und vermehrte oder verminderte CO_2-Abdunstung durch die Lungen werden die Ergebnisse nicht beeinträchtigt. *Rosenberg* und *Hellfors* empfehlen die Methode auf Grund einer Erfahrung von 2½ Jahren und 128 Fällen. Ihre Brauchbarkeit für die Praxis bestätigen *Schneider* und *Lebermann*. — Von den Vorschriften wurde insofern abgewichen, als die meisten Patienten morgens schon Nahrung aufgenommen hatten; ferner bekamen Kinder, je nach ihrem Alter, nur 10—15 g Natriumbikarbonikum in entsprechender Menge Wasser.

Bezüglich der Brauchbarkeit der Alkaliprobe müssen wir uns, da uns eigene Erfahrungen bisher nicht zur Verfügung stehen, auf die diesbezüglichen Arbeiten der Literatur verlassen. Bei der später erfolgenden Beurteilung der einzelnen Fälle wird das Ergebnis dieser Probe nur als eine Ergänzung der Gesamtprüfung, nicht aber als entscheidendes Kriterium benutzt werden, zumal sämtliche der Prüfung unterzogenen Patienten die geforderten Normalwerte erreichten.

Tabelle 1.

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew.[1] U₁	Spez. Gew.[1] U₂	a) Sediment[1] b) Eiweiß[1] U₁	a) Sediment[1] b) Eiweiß[1] U₂
1	1186/14	♂ 21 J.	—	—	o. B.	100/45	26	1032	1027	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
2	8415/14	♀ 21 J.	Zweimal Pneumonie, einmal Diphtherie. Vor $2^1/_2$ Jahren Erscheinungen seitens der Nieren b. Partus. Näheres nicht zu ermitteln.	a) Seit Partus häufig abends geschwollene Füße. b) Adipositas seit Partus. Blässe des Gesichts. Hb. 90 %.	„	105/70	30	1030	1015	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
3	5344/18	♀ 15 J.	—	a) Putzverkäuferin. Beruf zu schwer. Denkt an Berufswechsel. b) —	„	105/50	20	1030	1027	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
4	2144/21	♂ 12 J.	Hilusdrüsen-Tuberkulose. Nasendi. Tonsillektomie. Otitis media.	—	„	95/45	20	1024	1029	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
5	14243/21	♀ 16 J.	—	a) Jed. Abend Schwellung an den Knöcheln; fühlt sich gesund. b) —	„	110/65	22	1029	1025	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
6	2783/22	♀ 17 J.	—	—	„	100/45	26	1032	1027	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
7	5211/22	♂ 17 J.	—	—	„	130/60	30	1030	1030	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b negativ
8	14994/23	♀ 19 J.	—	—	„	110/70	20	1030	1017	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ

[1] U_1 = der am Morgen unmittelbar nach dem Aufstehen gelassene Urin.
U_2 = der vor der Untersuchung gelassene, bzw. bei den weiblichen Individuen mit dem Katheter entnommene Urin.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew. U₁	Spez. Gew. U₂	a) Sediment b) Eiweiß U₁	a) Sediment b) Eiweiß U₂
9	3529/24	♂ 10 J.	Häufig Ohren- u. Halserkrankungen.	—	o. B.	95/50	22	1015	1030	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
10	4462/24	♀ 17 J.	—	—	„	110/75	22	1028	1028	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
11	10747/24	♀ 19 J.	Tonsillarabszeß.	a) Morgens stets geschwollene Füße. b) —	„	117/65	22	1029	1020	a) o. B. b) negativ	a) o. B b) negativ
12	14459/25	♂ 7 J.	—	—	„	110/60	19	1030	1027	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
13	2277/26	♂ 18 J.	—	—	„	115/65	24	1035	1020	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
14	14193/26	♂ 6 J.	Geheilt entlassen. Ein halbes Jahr lg. Diät.	a) Oft Rückenschmerzen. b) —	„	100/60	22	1029	1022	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
15	4639/27	♀ 9 J.	Ungeheilt entlassen. 2½ Monate lg. Diät. Mumps.	—	„	85/60	25	1010	1028	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
16	9614/27	♂ 15 J.	—	a) — b) Schwächlich, Haut u. sichtbare Schleimhäute blaß. Hb 80%	„	90/60	20	1019	1030	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
17	1222/28	♂ 7 J.	Masern.	—	„	80/55	31	1030	1022	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
18	3549/28	♂ 8 J.	Häufig Bronchitis, dabei öfters Schwellungen unter den Augen.	a) Schulbesuch anstrengender. b) —	„	105/60	28	1028	1026	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
19	817/28	♀ 15 J.	Ungeheilt entlassen. 4 Wochen lang Diät.	a) Schulbesuch anstrengender. b) —	Mitralinsuffizienz	150/100	26	1036	1018	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew.		a) Sediment b) Eiweiß	
								U_1	U_2	U_1	U_2
20	11275/28	♂ 14 J.	Ungeheilt entlassen. 6 Monate lang Diät.	—	o. B.	115/60	26	1020	1030	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
21	11925/28	♂ 11 J.	Schmerzen in der Nierengegend.	a) Schulbesuch anstrengender. b) mäßig. Ernährungs- und Kräftezustand.	„	90/60	24	1030	1030	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
22	12397/28	♂ 4 J.	—	a) — b) Reduzierter Ernährungszustand.	„	95/55	18	1029	1022	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
23	6856/15	♀ 23 J.	Tbc. pulm. Abort. Mens. VI.	a) Abends immer geschwollene Füße. b) Haut schlecht durchblutet. Reduzierter Ernährungszustand. Hb. 90%.	„	105/50	22	1017	1012	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
24	12206/16	♀ 20 J.	Zwei Partus, Pneumonie.	a) seit dem zweiten Partus oft matt. b) —	„	120/70	20	1022	1025	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
25	3176/20	♂ 18 J.	Angina.	a) — b) Tonsillen groß zerklüftet.	„	125/70	24	1025	1026	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
26	489/21	♂ 17 J.	Hilusdrüsen-Tbc.	—	„	100/60	22	1021	1017	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
27	7910/21	♀ 17 J.	Ungeheilt entlassen. 6 Wochen lang bettlägerig. 8 Woch. lang Diät. Schulbesuch anstrengender. Beruf als Hausangestellte zu schwer. Jetzt Zigarettenpackerin.	a) Ermüdet leicht. b) —	„	115/75	20	1023	1024	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew.		a) Sediment b) Eiweiß	
								U_1	U_2	U_1	U_2
28	3696/22	♀ 15 J.	—	a) — b) Kyphoskoliose.	o. B.	105/60	20	1015	1022	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
29	2222/23	♂ 8 J.	—	—	„	120/75	18	1020	1010	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
30	15326/24	♀ 8 J.	Ungeheilt entlassen. 4 Wochen lang Diät.	—	„	100/55	20	1009	1020	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
31	8751/25	♂ 13 J.	—	a) Schulbesuch anstrengender. Oft Kopfweh. b) Schlaffe Muskulatur.	„	80/55	20	1025	1017	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
32	11478/26	♂ 7 J.	—	—	„	85/55	26	1017	1015	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
33	19222/26	♀ 15 J.	—	—	„	115/50	26	1022	1025	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
34	5477/27	♂ 6 J.	Ungeheilt entlassen. 8 Woch. bettlägerig. 6 Wochen Diät.	—	„	100/70	27	1025	1026	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
35	5334/28	♀ 7 J.	Oft Angina.	—	„	95/50	35	1011	1020	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) negativ
36	1486/14	♂ 20 J.	Appendizitis, Stirnhöhlenentzündung. Jedes Jahr meist im Herbst, Polyarthritis rheumatica. Dabei E ø.	—	Mitralinsuffizienz	135/75	26	1026	1030	a) Erythro. + Leuko. (+) b) negativ	a) o. B. b) negativ
37	6560/14	♀ 24 J.	Vor 5 Jahren bei Erkältung Eiweiß im Urin, vom Arzt festgestellt.	a) — b) Graviditas Mens. III.	o. B.	110/60	20	1022	1019	a) Erythro. (+) Leuko. (+) b) negativ	a) o. B. b) negativ

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew. U₁	Spez. Gew. U₂	a) Sediment b) Eiweiß U₁	a) Sediment b) Eiweiß U₂
38	7415/15	♂ 18 J.	3 Jahre später: Pneumonie. 4 Jahre später: Polyarthritis. Endocarditis; während des damaligen Krankenhausaufenthaltes 8 Wochen lang E +, hyaline und granulierte Zylinder, Leuk. Erythr. keine Blutdrucksteigerung, keine Ödeme. Aortenvitium blieb zurück.	a) kann nur leichte Arbeit verrichten. Herz oft dekompensiert. b) —	Aorteninsuffizienz	115/35	26	1025	1022	a) o. B. b) negativ	a) Erythro.(+) b) negativ
39	9623/15	♂ 21 J.	—	—	o. B.	155/70	18	1030	1026	a) Leuko. (+) Erythro.(+) b) negativ	a) o. B. b) negativ
40	8315/18	♂ 17 J.	—	a) — b) Tonsillen hypertroph	„	120/60	20	1025	1019	a) Erythro.(+) Leuko. (+) b) negativ	a) o. B. b) negativ
41	8420/21	♂ 11 J.	Vor 1/4 Jahr Scharlach	—	„	88/55	18	1025	1019	a) Erythro. + b) negativ	a) Erythro.(+) Leuko. (+) b) negativ
42	16840/22	♀ 11 J.	—	a) — b) Tonsillen hypertroph	„	105/50	22	1022	1024	a) Erythro. + Leuko. + b) negativ	a) o. B. b) negativ
43	12118/24	♂ 8 J.	—	—	„	80/55	24	1025	1022	a) o. B. b) negativ	a) Leuko. + Erythro.(+) b) negativ
44	8242 25	♂ 14 J.	Pleuritis tbc.	—	„	95/55	25	1030	1030	a) Erythro. + Leuko. (+) b) negativ	a) Erythro.(+) Leuko. (+) b) negativ

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Prot.-Nr.	Alter	In der Zwischenzeit	a) Gegenwärtige Beschwerden b) Allgemeinzustand	Herz	Blutdruck R. R.	Rest-N in mg %	Spez. Gew. U₁	Spez. Gew. U₂	a) Sedimente b) Eiweiß U₁	a) Sedimente b) Eiweiß U₂
45	18622/25	♂ 16 J.	—	—	o. B.	125/80	18	1025	1028	a) o. B. b) negativ	a) Erythro. + Leuko. + b) negativ
46	16589/27	♂ 16 J.	—	—	„	105/70	16	1023	1029	a) Erythro. (+) b) negativ	a) Leuko. (+) b) negativ
47	6619/28	♀ 7 J.	Röteln; bei Erkältungen öfters Schwellung unter den Augen „wie damals".	a) Oft Mattigkeit b) —	respirat. Arithmie	105/80	25	1026	1015	a) Erythro. (+) b) negativ	a) — b) negativ
48	12096/28	♂ 6 J.	—	—	o. B.	80/55	20	1030	1030	a) Erythro. + Leuko. + b) negativ	a) o. B. b) negativ
49	4610/17	♀ 15 J.	Zwei Jahre lang Diät. Masern, öft. Grippe.	—	„	120/75	20	1018	1020	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) Trbg.
50	12564/21	♀ 11 J.	—	—	„	120/75	24	1030	1027	a) o. B. b) Trbg.	a) o. B. b) Trbg.
51	9876/22	♀ 13 J.	Einige Wochen lang Diät.	a) Schulbesuch anstrengend. b) Lang aufgeschossen, Muskulatur schlaff, Fettansatz gering.	„	115/55	20	1032	1029	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) Trbg.
52	9425/24	♀ 7 J.	Häufig Erkältungen u. Halsschmerzen; dabei vom Arzt Eiweiß im Urin festgestellt.	a) Schulbesuch sehr anstrengend. b) Tonsillen groß, zerklüftet.	„	110/75	28	1010	1008	a) massenhaft Leukozyten b) negativ	a) o. B. b) $\frac{1}{2}$ ‰
53	14935/25	♀ 9 J.	—	a) — b) Tonsillen groß, zerklüftet.	„	90/60	35	1011	1011	a) o. B. b) negativ	a) o. B. b) Trbg.
54	15405/26	♂ 14 J.	Dreimal erkrankt mit plötzl. Mattigkeit, Erbrech., Hämaturie. Arzt nie hinzugezog. Kind war am nächst. Tag wieder munter.	a) Ermüdet leicht. b) —	„	100/65	22	1030	1026	a) Erythro. u. Leuko. + b) Trbg.	a) o. B. b) $\frac{1}{2}$ ‰

Die *Nachuntersuchung*, zu der sich 54 Patienten einfanden, konnte somit der in der Klinik bewährten Nierendiagnostik angenähert werden (vgl. *Knack*). Es wurden untersucht: Der Allgemeinzustand, das Herz, der Blutdruck, der R.-N im Blut, der Augenhintergrund, der morgens unmittelbar nach dem Aufstehen gelassene und der Tages-Urin, beide auf Eiweiß, Sedimentgehalt und Konzentration.

In der Tabelle 1 ist die Gesamtzahl der Fälle zusammengestellt unter Zugrundelegung der Mitteilungen über den Krankheitsverlauf seit Entlassung aus dem Krankenhaus und des Ergebnisses der jetzigen Untersuchung; die anfangs vorgesehenen Rubriken: „Augenhintergrund, Ödeme und Alkalibelastung" wurden aus Gründen der Raumersparnis fortgelassen, da sich in keinem der Fälle pathologische Veränderungen ergaben.

In der ersten Gruppe finden sich diejenigen Fälle, bei denen mit weitgehender Sicherheit angenommen werden kann, daß eine Nierenschädigung nicht mehr vorliegt. Diese Fälle zeigen bezüglich der Prüfung der Nierentätigkeit völlig normale Verhältnisse, es finden sich keinerlei Störungen des Kreislaufes — für die Beurteilung des Blutdruckes der im Kindesalter stehenden Patienten wurden die auf der Kinderabteilung des A.K.B. festgestellten Normalwerte (*E. Meyer*) zugrunde gelegt. Ödeme sind nicht nachzuweisen. Die in Fall 2 erwähnte abendliche Anschwellung der Füße konnte bei der bei Tage vorgenommenen Untersuchung nicht festgestellt werden; nach der Gesamtlage des Falles hängen dieselben, wenn sie überhaupt vorhanden sein sollten, auch wohl kaum mit einer Nierenerkrankung, sondern vielmehr mit der zunehmenden Fettleibigkeit zusammen. Ebenso konnten bei den sonst durchaus normalen Fällen 5 und 11 die angegebenen Ödeme bei der Untersuchung nicht bestätigt werden. Die in Fall 18 angegebenen Schwellungen der Augengegend können vielleicht mit einer noch bestehenden Ödembereitschaft der Haut zusammenhängen, zumal die Erkrankung erst kürzere Zeit zurückliegt; bei der Untersuchung fanden sich keinerlei Schwellungen, der Nierenbefund ist ein durchaus normaler. Die Blutdrucksteigerung im Falle 19, die auch schon zur Zeit der Entlassung aus dem Krankenhause bestand, wurde damals als nervösen Ursprungs gedeutet. Es ist anzunehmen, daß, falls diese Kreislaufstörung durch ein Nierenleiden bedingt wäre, das Ergebnis

des Durstversuches nicht so günstig hätte ausfallen können. Auch die Rest-N-Bestimmung im Blut zeigt bei allen diesen Fällen normale mittlere Durchschnittswerte, die Prüfung der Konzentrationsfähigkeit ergibt entweder in dem mitgebrachten Frühurin oder in dem bei der Untersuchung gelassenen Urin mindestens ein spezifisches Gewicht von 1028, in einem Fall sogar eine Konzentration bis 1036. Es ist dabei zu bemerken, daß die maximale Konzentrationsleistung in manchen Fällen erst im zweitgelassenen Urin erreicht wurde. Die chemische wie morphologische Untersuchung zeigt in allen genannten Fällen einen völlig normalen Befund. Bezüglich der gegenwärtig bestehenden subjektiven Beschwerden ist die Herabsetzung der Leistungsfähigkeit in einigen Fällen sicherlich nicht auf eine noch bestehende Störung der Nierentätigkeit zu beziehen.

In der zweiten Gruppe der Tabelle 1 sind die Fälle zusammengestellt, deren völlige Ausheilung von vornherein nicht so sicher angenommen werden kann, wie es bei den ersten 22 Fällen möglich war. Bei Fall 23 handelt es sich um eine 14 Jahre zurückliegende Nierenerkrankung bei jetzt bestehender Asthenie. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der erhobene Befund einschließlich der Beschwerden über abendliche Fußschwellungen auf die allgemeine Schwäche zurückzuführen ist. Eine erheblichere chronische Nierenveränderung ist bei dem völlig normalen Ergebnis der Urin-, Blutdruck- und Rest-N-Untersuchung kaum anzunehmen. Der normale Ausfall der Alkalibelastung scheint zu beweisen, daß die ungenügende Konzentrationsleistung nicht auf einer Nierenschädigung, sondern auf einer ungenügenden Durchführung des Durstens beruht; es müßten sonst bei einer so erheblichen Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit, die nur auf eine schwere chronisch-entzündliche Gesamtnierenveränderung zurückgeführt werden könnte, auch eine Abweichung der Alkalibelastung hervorgetreten sein. Auch für Fall 24 können, bei Beurteilung des gesamten Untersuchungsergebnisses, normale Nierenverhältnisse angenommen und die mäßige Verminderung der Konzentrationsleistung auf eine ungenügende Durchführung des Durstens zurückgeführt werden, um so mehr, als in den gleichgelagerten und ähnlich zu beurteilenden Fällen 25, 27, 28, 30, 33, 34 und 35 die Konzentrationsleistung der Nieren, gemessen an dem Früh- und später gelassenen Urin, noch im Steigen begriffen war.

Auf Grund des sonst völlig negativen Befundes werden auch für die Fälle 26, 31 und 32, trotz der begrenzt nachgewiesenen Konzentrationsfähigkeit (1021, 1025 bzw. 1017), weitgehend normale Verhältnisse angenommen. Es müßte mit Sicherheit damit gerechnet werden, daß, wenn in einem 8 bzw. 4 oder 3 Jahre zurückliegenden Falle tatsächlich eine solche Konzentrationseinschränkung vorhanden wäre, auch noch Urinbefunde und Blutdruckveränderungen als Zeichen einer chronischen diffusen Glomerulonephritis erhoben werden könnten. Ähnlich gelagert ist auch Fall 29; die hier festgestellte Blutdruckerhöhung — R.R. 120/75 bei einem 8 jährigen Knaben — kann auf nervöse Einflüsse zurückgeführt werden, da das Kind während der Untersuchung außergewöhnlich erregt war.

Die Fälle 36—48 zeigen leichte Hämaturie. Auch dieses Symptom gibt für sich allein keinen sicheren Anhalt für ein noch bestehendes Nierenleiden, da auch normalerweise gelegentlich rote Blutkörperchen in so geringer Menge im Urin gefunden werden können. Die Mitralinsuffizienz in Fall 36 rührt von einer Endokarditis nach Polyarthritis rheumatica her, die der Patient im Anschluß an die Glomerulonephritis durchmachte. Die gute Konzentrationsfähigkeit und die auch sonst normalen Untersuchungsbefunde sprechen dafür, daß, zumal das Nierenleiden 15 Jahre zurückliegt, dem Erythrozytengehalt des Urins keine nennenswerte Bedeutung beizumessen ist. In Fall 37 ist vorsichtige Beurteilung geboten, da die Konzentrationsprüfung nicht den maximalen Werten entspricht und nach der Anamnese noch vor 5 Jahren anläßlich einer Erkältung Eiweiß im Urin ärztlich festgestellt wurde. Es ist hier das Vorhandensein eines schleichenden entzündlichen Prozesses nicht abzulehnen. Die im Fall 38 geäußerten Beschwerden können auf die bestehende Aorteninsuffizienz zurückgeführt werden; bezüglich des Zustandes der Nieren kann man nahezu oder völlig normale Verhältnisse annehmen. Im Fall 39 fällt die Blutdrucksteigerung auf. Im Rahmen des übrigen Untersuchungsbefundes kann hier eine Entscheidung, inwieweit sie funktionell oder doch noch auf die vor Jahren durchgemachte Nierenerkrankung zurückzuführen ist, wohl kaum gefällt werden, wenn auch der günstige Ausfall des Durstversuches ein ursächliches Nierenleiden sehr unwahrscheinlich macht. In den Fällen 40, 41, 42, 43, 45 und 46 können weitgehend normale Verhältnisse angenommen werden. Die Nierenerkrankung liegt in den genannten Fällen längere Zeit zurück;

wenn der Erythrozytenbefund Ausdruck einer erheblicheren Nierenveränderung wäre, so hätte inzwischen eine Rückwirkung auf den Blutdruck und den Stickstoffhaushalt erfolgen müssen. Wenn überhaupt, so könnte die Hämaturie als alleiniges Symptom nur auf allerkleinste entzündliche Restprozesse hindeuten. Da die Erkrankung im Fall 47 nur kurze Zeit zurückliegt, muß der Hämaturie wie den Ödemen vermehrte Bedeutung im Sinne einer doch wohl noch vorhandenen Nierenschädigung beigemessen werden. Auch im Fall 48 wird wegen des kurzen Zurückliegens der Krankheit die Entscheidung erschwert; aber man darf wohl normale Verhältnisse und voraussichtliche dauernde Heilung annehmen.

Im Fall 49 besteht nach 12 Jahren noch eine geringe Albuminurie bei mittlerer Konzentrationsfähigkeit, normalem Blutdruck-, Rest-N- sowie Sedimentbefund. Wahrscheinlich handelt es sich, unter Berücksichtigung der oben ausgeführten Begründungen, um eine harmlose Albuminurie. Ähnlich liegen die Fälle 50 und 51; die hier nachgewiesene gute Konzentrationsfähigkeit unterstreicht die Gutartigkeit der noch bestehenden Eiweißausscheidung. Daß der Leukozytengehalt im Fall 52 auf die überstandene Nierenerkrankung zu beziehen ist, erscheint unwahrscheinlich, da bei der Entlassung im Sediment nur vereinzelte Leukozyten gefunden wurden. Eine Verunreinigung durch Vaginalsekret ist auszuschließen, da bei den weiblichen Individuen der Tagesurin mit dem Katheter entnommen wurde; es müßte am ehesten ein entzündlicher Prozeß in den ableitenden Harnwegen angenommen werden. Da hier aber, wie auch im Fall 53, bei gleichzeitig bestehender Albuminurie nur eine sehr geringe Konzentrationshöhe erreicht wurde, kann das Bestehen noch erheblicherer chronisch entzündlichen Veränderungen an den Nieren nicht abgelehnt werden. Im Fall 54, dem einzigen,der jetzt sowohl Albumen wie Erythrozyten im Urin aufwies, scheinen in der Zwischenzeit wiederholt Rückfälle vorgelegen zu haben, so daß man trotz der guten Konzentrationsleistung den weiteren Verlauf als nicht günstig beurteilen muß.

Im übrigen ist zu bemerken, daß nur 2 der Patienten, die jetzt Eiweiß ausscheiden, auch bei ihrer Entlassung Albumen im Urin hatten, während alle damals eine Hämaturie zurückbehielten (siehe auch Tabelle 4). *Volhard* nimmt an, daß die lang andauernden Hämaturien nach Absinken des Blutdrucks auf aufgepfropfter Herdnephritis beruhen. Man muß also doch,

trotzdem die jetzt Eiweiß ausscheidenden Patienten alle unter ein Alter fallen, in dem die orthotische Albuminurie häufig auftritt (siehe Tabelle 2), auf Grund dieses, allerdings nur an einem kleinen Material erhobenen Befundes annehmen, daß die jetzige Eiweißausscheidung eine Folge der überstandenen Glomerulonephritis ist.

Tabelle 2.

Alter bei der Nachuntersuchung	Gesamtzahl	Im Urin	
		Albumen	Erythro
3—5 Jahre	2	—	—
6—10 „	16	2	3 = 18,8 %
11—15 „	15	4	4 = 26,7 %
älter	21	—	7 = 33.3 %

Alle Nachuntersuchten leben unter normalen Verhältnissen, ohne Diät. Zum Teil werden Berufe ausgeübt, die körperlich sehr anstrengend sind; die meisten treiben Sport.

Ernberg stellte fest, daß bis zum 20. Lebensjahre die akuten, später aber die chronischen Nephritiden überwiegen, wenn auch nicht in dem Maße wie in der Kindheit die akuten. Die Nachuntersuchung von 61 Personen, die in ihrer Kindheit, vor 16—23 Jahren, eine akute Nephritis durchgemacht hatten, ergab folgendes Resultat: Unter 37 Fällen von Nephritis nach Scharlach waren 3 an anderer Ursache gestorben, 7 zeigten kardio-vaskuläre Erscheinungen und 1 Fall eine chronische Albuminurie. Von 18 Fällen nach Angina oder anderen Infektionskrankheiten zeigten 2 kardio-vaskuläre Erscheinungen. Je 3 nach Masern und Diphtherie boten keinerlei pathologische Symptome. *Ernberg* glaubt, daß keiner der Befunde auf die überstandene Nephritis bezogen werden darf. Eine Albuminurie ohne Sedimentbefund *kann* orthotischen Typs sein, eine einfache Blutdrucksteigerung zeigt nur, daß innerhalb des Kreislaufs eine Störung vorliegt. Um chronische Nephritis oder Schrumpfniere diagnostizieren zu dürfen, müssen noch irgendwelche anderen Symptome vorhanden sein.

James hat 70 Kinder 5 Jahre nach der Nierenerkrankung nacnuntersucht. Bei 67 war die Diagnose auf akute, bei 3 auf chronische Nephritis gestellt worden. Von den 67 akuten Nephritiden waren 9 in den chronischen Typ übergegangen, unter denen 2 als schwere Fälle betrachtet werden mußten. Der Blutdruck war in keinem Fall erhöht, keines der Kinder zeigte Ödeme. Nur in einem Fall war eine Herzhypertrophie vorhanden. 8 von den 12 Kindern mit chronischer Nephritis hatten Eiweiß im Urin.

In Tabelle 3 wurden die Fälle in Hinsicht auf die Ätiologie der Erkrankung zusammengestellt. Das Material erweist sich hier als zu klein, als daß es für die Prognose bestimmte Schlüsse zuließe. Es fällt lediglich auf, daß besonders die Glomerulonephritiden nach Impetigo lange Zeit zur Ausheilung gebrauchten.

Tabelle 3.

Ätiologie	Gesamtzahl	Gestorben	Lange Krankheitsdauer[1])	Nachunters.	Im Urin	
					Albumen	Erythro
Scharlach . . .	58	3 (5,2%)	15 (26%)	25	2	7
Angina	17	—	3 (18%)	5	1	—
Otitis media . .	5	1 im chron. Stadium	1	1	—	—
Impetigo . . .	5	—	4 (80%)	4	—	1
Masern	3	1	—	2	1	—
Polyarthritis .	3	1	—	2	—	1
Pharyngitis . .	2	—	—	2	—	1
Diphtherie . .	2	—	1	—	—	—
Pertussis . . .	2	1	—	1	—	—
Varizellen . .	1	—	—	—	—	—
Osteomyelitis .	1	—	—	—	—	—
Unklar	21	1 im ak., 1 im chron. Stad.	4 (19%)	12	2	4

Daß im übrigen das Chronischwerden einer Nierenerkrankung nicht von deren Ätiologie abhängt, hat *Volhard* bereits erwähnt. Für den Ausgang der Scharlachnephritis hält *Strauß* außer der Schwere der Erkrankung auch den Genius epidemicus bis zu einem gewissen Grade für maßgebend. Nach der Anginanephritis, die zwar im allgemeinen gutartig sei, wenn auch ein gewisser Prozentsatz in eine chronische nicht hypertonische Form übergehe, sah *Strauß* öfters längere Zeit eine gewisse Anfälligkeit der Nieren zurückbleiben. Unter 232 Scharlachnephritiden hatte *Barasch* 14 Todesfälle (6%). *Rosenfeld* und *v. Rechtenstamm* machten an 93 Kindern, die eine Scharlachnephritis durchgemacht hatten, Nachuntersuchungen. Von diesen zeigten 10 im frisch bei der Ankunft gelassenen Urin Albumen. Keines von diesen hatte eine schwere chronische Nephritis, doch wiesen einige Albuminurien von nephritischem Charakter auf. *Hansborg* hatte unter seinem Material von 612 Scharlachnephritiden im akuten Stadium 25 Todesfälle (4%). 284 Patienten wurden nach 1—10 Jahren nachuntersucht. 226 von ihnen waren noch Kinder; bei ihnen wurde nur 23mal eine orthotische Albuminurie gefunden. Darum lehnt *Hansborg* einen Zusammenhang zwischen dieser und der Nephritis ab. Außerdem fand sich einmal chronische Nephritis, für die aber angenommen wird, daß sie erst später, im Anschluß an eine Polyarthritis rheumatica, entstanden sei. 259mal fanden sich keine Zeichen eines Nierenleidens, wenn auch bei einzelnen die Albuminurie noch ein bis drei Jahre lang angehalten hatte. Nur bei einem Fall bestand eine überwiegend einseitige Albuminurie über 5 Jahre lang.

Die Schwere der Nierenerkrankung ist nach *Ashby* unabhängig von der des Scharlachs. *Paterson* und *Wyllie* wurden von 6 Fällen postkarlatinöser Nephritis 4 chronisch. *Rosenmöller* berichtet über 26 Nierenerkrankungen im Kindesalter. Ausgeschlossen sind solche im Verlauf von Sepsis, Lues, Tuberkulose und Vergiftungen. Von den Kindern starb 1 im akuten Stadium — es handelte sich um eine Nephritis bei Scharlach, der erst bei der Schuppung ent-

[1]) „Lange Krankheitsdauer" bedeutet mindestens 3 Monate lang Krankenhausbehandlung wegen der Glomerulonephrititis. Die längste Behandlungszeit betrug 7½ Monate.

deckt wurde —, 1 Kind starb 7 Jahre später — nach Angabe der Angehörigen an einem chronischen Nierenleiden —, ursprünglich eine leichte Diphtherie-nephrose. 24 Kinder wurden 1—10 Jahre später nachuntersucht; 14 waren vollkommen, 4 wahrscheinlich, 4 wahrscheinlich nicht und 3 sicher nicht ausgeheilt. Das Allgemeinbefinden war bei allen ein gutes.

Tabelle 4.

	Bei Entlassung im Urin	Gestorben	Nach-untersuchungen	Jetzt im Urin
Albumen . .	19	2	7	2 (28,6%)
Erythro . .	48	2	19	4 (21%)

	Bei Entlassung im Urin	Nach-untersuchungen		Jetzt im Urin
Erythro . .	48	19	Albumen . .	6 (31,6%)

Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, daß, wie schon erwähnt, nur 2 der Patienten, die jetzt Eiweiß ausscheiden, auch bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhause Albumen im Urin hatten, während alle damals eine Hämaturie zurückbehielten. Berechnet an der Gesamtzahl der Nachuntersuchten zeigten jetzt eine Albuminurie 6 = 11,1%, eine Hämaturie 14 = 25,9%.

Auch bei den Nachuntersuchungen, die *Rosenfeld* und *v. Rechlenstamm* anstellten, boten die im Spital vollkommen ausgeheilten Fälle einen geringeren Prozentsatz nicht nur für die spontane, sondern auch für die lardotische Albuminurie gegenüber den Kindern, die das Spital mit Albumen im Harn verlassen hatten.

Heubner beurteilte die Fälle, bei denen jahrelang mäßige Ausscheidung von Eiweiß und Zylindern besteht, als wenig günstig. Wenn die Erscheinung auch meistens mit den Entwicklungsjahren verschwindet, so führt sie gelegentlich doch zur Schrumpfniere. Auch *Paterson* und *Wyllie* glauben, daß das Bestehenbleiben auch sehr kleiner Eiweißmengen eine schlechte Prognose ergibt, wenn gleichzeitig im Sediment vermehrte Zellen nachgewiesen werden können.

Stroink hat von 50 hämorrhagischen Scharlachnephritiden, die Albuminurie zurückbehalten hatten, 23 nachuntersucht. Von diesen boten 14 (!) Symptome, die noch auf eine bestehende Nierenaffektion schließen lassen mußten. Ein Patient war über 14 Jahre nach seiner Entlassung an Urämie zugrunde gegangen. Im übrigen fanden sich außer Albuminurie keine Organstörungen. Das größte Kontingent der positiven Befunde stellten hier diejenigen, bei denen die Erkrankung noch nicht 5 Jahre zurücklag, während *Rosenfeld* und *v. Rechtenstamm* zwischen der Anzahl der Jahre, die seit der Erkrankung verflossen waren, und den Eiweißbefunden keinen Zusammenhang feststellen konnten.

An der Tabelle 5 ist besonders bemerkenswert, daß keiner der Patienten Eiweiß ausscheidet, bei denen die Erkrankung

Tabelle 5.

Nachuntersuchung nach	Gesamtzahl	Im Urin	
		Albumen	Erythro
1—2 Jahren	15	—	3 = 20%
3—5 „	17	3 = 17,6%	4 = 23,5%
6—10 „	11	2 = 18,2%	2 = 18,2%
11—15 „	11	1 = 9,1%	5 = 45,5%

erst 1—2 Jahre zurückliegt, zumal unter ihnen solche sind, die sowohl bei ihrer Entlassung Erythrozyten im Urin hatten, als auch jetzt unter das für eine Albuminurie prädisponierte Alter fallen. Im übrigen fällt sowohl auf, daß besonders viele Patienten, bei denen die Krankheit am weitesten zurückliegt, jetzt Erythrozyten ausscheiden, als auch, daß, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, bei den Nachuntersuchten die Neigung zur Hämaturie mit dem Alter zu steigen scheint. Um aber aus derartigen Befunden irgendwelche Schlüsse ziehen zu können, bedarf es eines größeren als des vorliegenden Materials, als auch eines erheblich längeren Intervalls zwischen Krankheit und Nachuntersuchung.

Tabelle 6.

Alter bei der Erkrankung	Gesamtzahl	Gestorben	Lange Krankheitsdauer	Nachunters.	Im Urin	
					Albumen	Erythro
0—1 Jahre	2	2	—	—	—	—
1—3 „	14	—	3	7	2 = 28,6%	—
4—7 „	49	2 ak., 1 chr. Stadium	15	23	3 = 13%	9 = 39,1%
8—14 „	55	3 ak., 1 chr. Stadium	10	24	1 = 4,2%	5 = 21,7%

Wie Tabelle 6 zeigt, gingen die beiden Säuglinge, die sich unter dem Material befinden, an der diffusen Glomerulonephritis zugrunde, und zwar beide im akuten Stadium. Der Befund, daß jetzt die Neigung zur Albuminurie und auch zur Hämaturie um so größer scheint, je jünger die Patienten zur Zeit ihrer Erkrankung waren, kann bei der kleinen Zahl der vorliegenden Fälle auch zufällig sein.

Die Prognose der Nephritiden im Säuglingsalter hängt nach *Noeggerath* und *Eckstein,* wie auch nach *Finkelstein* völlig von der Grundkrankheit ab; die Erkrankung der Nieren stellt meist eine nur ungefährliche Teilerscheinung des allgemeinen Leidens dar. *S. Levy* beobachtete 17 Nierenentzündungen bei Säuglingen und hatte eine Mortalität von 85,2%; er kommt dadurch zu dem Schlusse, daß die Nephritis im Säuglingsalter als prognostisch sehr ungünstig zu beurteilen ist, auch bei Grundleiden mit nicht so ungünstiger Prognose. Von 7 Fällen von Nephritis bei Lues congenita kamen 6 ad exitum: „Enorme Belastung eines syphilitischen Organismus durch eine komplizierende Nephritis.“

Tabelle 7.

Behandlung nicht sofort	Gestorben	Lange Krankheitsdauer	Nachuntersuchung	Im Urin	
				Albumen	Erythro
28	2 im akuten, 1 im chron. Stadium } 10,4 %	4	13	3 = 23,1%	2 = 15,4%

Prüft man am vorliegenden Material die Frage, ob und inwiefern das Versäumnis einer rechtzeitigen Behandlung die Prognose beeinträchtigt (siehe Tabelle 7), so zeigt sich, daß die Mortalität vielleicht ganz wenig erhöht ist, während im Gegenteil nur verhältnismäßig wenige Patienten eine besonders lange Zeit zur Ausheilung benötigten; die Zahl der Nachuntersuchten, die jetzt Eiweiß ausscheiden, ist verhältnismäßig hoch, die derjenigen, die Hämaturie aufweisen, verhältnismäßig niedrig. Wenn auch hier wieder darauf hingewiesen werden muß, daß auf Grund des vorliegenden Materials keine sicheren Schlüsse gezogen werden dürfen, so sei doch festgestellt, daß der Frage einer rechtzeitigen Behandlung keine so überragende Bedeutung zugemessen werden kann, wie es unter anderen *Volhard* verlangt.

Nach *Ashby* ist die Prognose der Nephritis im Kindesalter deshalb günstiger als bei Erwachsenen, weil das kindliche Gefäßsystem den erhöhten Anforderungen meistens gut gewachsen ist. Dies gilt besonders für die Scharlachnephritiden, die nur dann ernster verlaufen, wenn der Scharlach erst bei Auftreten der Schuppung und der Nephritis diagnostiziert wird. Schlecht ist die Prognose für die Fälle, die einige Tage lang unbehandelt geblieben sind. Auch *Volhard*, *Noeggerath* u. a. betonen die Wichtigkeit einer rechtzeitigen diätetischen Behandlung der Nephritis. *Volhard*: „Die Vorhersage der akuten Nephritis, d. h. des Stadiums, in welchem die histologischen Veränderungen noch rückbildungsfähig sind, ist eine absolut gute.“ Bei längerer Dauer der Blutleere entstehen Veränderungen an den Gefäßen und den Glomerulusschlingen, die nicht mehr rückbildungsfähig sind. Diese Dauer der Nierenischämie, die sich klinisch durch die Blutdruckerhöhung kundgibt, ist in weitestem Maße abhängig davon, ob die Diagnose rechtzeitig gestellt und eine zweckmäßige Behandlung rechtzeitig eingeleitet wurde. Zahlenmäßig überwiegen unter *Volhards* chronischen Nephritiden die, bei denen die Erkrankung so schleichend eingesetzt hat, daß der Kranke entweder gar nicht oder sehr spät ärztliche Hilfe in Anspruch nahm. Aber neben dem zeitlichen spielt noch ein irgendwie gradueller, bisher unbekannter Faktor eine Rolle, da langdauernde Fälle völlig ausheilen können, während andere nach kurzer Zeit einen subakuten Verlauf zeigen, der in wenigen Wochen oder Monaten zum Tode führt. Auch das Tempo der Heilung ist abhängig von der Dauer der Nierenischämie. Auch *Fahr* beobachtete, daß gerade die leicht auftretenden Glomerulonephritiden, die vom Patienten übersehen werden, oft in die chronische Form übergehen, und

zwar, weil die im Glomerulus erkrankte Niere schon durch die Schlacken, denen sie bei normaler Kost ausgesetzt ist, zu stark geschädigt werde.

Auch nach *Lichtwitz* ist in erster Linie das Verhalten des *Blutdrucks* für die Prognose maßgebend. Das Chronischwerden einer Nierenerkrankung und der progrediente Charakter des nichtausheilenden Leidens zeigt sich eindeutig durch die bleibende oder wiedereinsetzende Hypertonie. *Hill* schreibt, daß ein erhöhter Blutdruck bei akuter Nephritis nicht unbedingt eine schlechte, oder ein normaler Blutdruck eine gute Prognose gibt, während ein erhöhter Blutdruck bei chronischer Nephritis ernst zu bewerten ist.

Von 26 Patienten unseres Materiales, die mit noch erhöhtem *Blutdruck* entlassen wurden, konnten 8 nachuntersucht werden. 2 von ihnen zeigten Hämaturie, die sie bei ihrer Entlassung nicht hatten. Bei weiteren 20 Kindern war der Blutdruck 4 Wochen bis 4 Monate lang erhöht gewesen. Von 18 Nachuntersuchten hatte 1 Eiweiß und 2 Erythrozyten im Urin. Auch der Grad der Blutdruckerhöhung ist für den Verlauf der kindlichen Nierenentzündung nicht maßgebend. Den höchsten Wert erreichte ein 3jähriger Knabe mit R.R. 210/145. Er wurde nach 6 Wochen geheilt aus der Behandlung entlassen.

6 Patienten hatten zur Zeit der Entlassung *Zylindrurie* zurückbehalten; 3, die nachuntersucht werden konnten, erwiesen sich als völlig gesund. Außerdem wurden bei 23 Patienten länger als 4 Wochen bis 5½ Monate lang Zylinder im Urin gefunden. Von 11 Nachuntersuchten hatten 1 Eiweiß, 4 Erythrozyten im Urin.

Verschiedene Autoren (*Dorch*, *Heubner*, *James*, *Pospischill* und *Weiß*. *Paterson* und *Wyllie*, *Salge*, *Wyllie* und *Moncrieff*) unterscheiden bei der akuten kindlichen Nephritis eine hämorrhagische Form, die plötzlich mit starker Hämaturie einsetzt, und eine exsudative oder nichthämorrhagische Form, die sich mehr schleichend entwickelt und nie makroskopische Hämaturie zeigt. Die erstere wird ausnahmslos günstiger beurteilt, deutet doch die Hämaturie auf ein Freiwerden der Blutpassage in den Glomeruli hin (*Fahr*, *Volhard*), doch bestreitet *Volhard*, daß prognostisch damit viel anzufangen sei, da immer einige Glomeruli durchgängig werden, wenn die meisten noch verschlossen sind. *Paterson* und *Wyllie* berichten über 6 Todesfälle unter 22 akuten exsudativen und nur 1 Todesfall unter 27 akuten hämorrhagischen Nephritiden. 5 Jahre später fand sich, daß von 13 Fällen der exsudativen Form, deren Prognose zuerst gut erschien, nur 5, und von 26 Fällen hämorrhagischer Nephritis nur 12 ausgeheilt waren. *Dorch* zählte 67 Fälle akuter Nephritis im Kindesalter. a) Von 13 Fällen nichthämorrhagischen Charakters sind 2 im akuten Stadium, 7 später gestorben. Von der Erkrankung bis zum Tode vergingen bei den letzteren 1—4 Jahre. Ein Fall bot noch nach 6 Jahren Krankheitserscheinungen, nur 4 sind seit mehreren Jahren gesund. b) Von 54 Fällen hämorrhagischen Charakters starben 4 im akuten Stadium, 34 sind gesund, bei 16 fand sich ein Übergang in ein chronisches Nierenleiden. Von diesen sind 3 unter Erscheinungen einer Schrumpfniere gestorben, 10 haben ständig

Albumen, 3 erwiesen sich bei der Nachuntersuchung als gesund. *James* hatte unter 188 Nephritiden 2 Todesfälle im akuten Stadium; beide gehörten der exsudativen Form an.

Von den 120 akuten diffusen Glomerulonephritiden dieser Arbeit gehören 24 der *nichthämorrhagischen Form* an. Von ihnen führten 5 im akuten bzw. im subakuten, 1 im chronischen Stadium zum Tode, also 25%, während die Gesamtmortalität nur 8,3% beträgt. Von 8 weiteren, die nachuntersucht werden konnten, hatte 1 im Tagesurin Albumen.

Barasch hatte unter 232 Scharlachnephritiden 19 Fälle, bei denen Urämie auftrat. Von diesen starben 9. Die Gesamtmortalität beträgt dort nur 6%. Unter dem Material, das der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, zeigten 14 Fälle im akuten Stadium *urämisch-eklamptische Symptome.* 4 von diesen (28,5%) sind gestorben. 4 Personen wurden nachuntersucht. 2 hatten im Sediment Erythrozyten.

Die Menge der *Eiweißausscheidung* ist nach *Lichtwitz, Ashby* u. a. für den Verlauf nicht maßgebend. Bei den hier angeführten Fällen überstieg der Albumengehalt des Urins 27mal einen Wert von 5‰ nach *Esbach.* 4mal ging die Krankheit tödlich aus (14,8%), davon 1mal erst im chronischen Stadium, nur 2mal bedurfte es einer längeren Krankenhausbehandlung, bei 3 Patienten findet sich jetzt eine geringe Hämaturie.

Zusammenfassung:

Von 120 Kindern mit akuter diffuser Glomerulonephritis starben 9 (8,3%), und zwar 7 (5,8%) im akuten bzw. subakuten, 2 im chronischen Stadium. Unter den 120 Fällen befinden sich 2 Säuglinge, die beide im akuten Stadium zugrunde gingen.

Von den 111 Überlebenden wurden 54 nachuntersucht, mit dem günstigen Ergebnis, daß der Befund bei 22 Patienten = 40,7% als völlig normal, bei 26 Patienten = 50% als mit weitgehender Sicherheit normal angesprochen wurde. In 4 Fällen = 7,4% kann eine noch bestehende Nierenveränderung durch die ambulante Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden, während in 1 Fall = 1,9% ein chronischer entzündlicher Prozeß angenommen werden mußte.

Am vorliegenden Material konnte kein regelmäßiger Zusammenhang zwischen Eiweiß- oder Sedimentbefund und der Anzahl der seit der Nierenerkrankung verflossenen Jahre, ferner kein regelmäßiger Zusammenhang zwischen Ätiologie,

Grad und Dauer der Blutdrucksteigerung, Dauer der Eiweiß- und Zylinderausscheidung und Prognose des Nierenprozesses festgestellt werden. Es fand sich lediglich, daß die Krankheitsfälle nach Impetigo besonders häufig lange Zeit zur Ausheilung benötigen. Ein wesentlicher Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung dadurch, daß die Behandlung verspätet eingesetzt hatte, konnte nicht bestätigt werden. Eine schlechtere Prognose gaben die Fälle, bei denen die Eiweißausscheidung hochgradig, die Nierenerkrankung nicht-hämorrhagisch war, bei denen urämisch-eklamptische Symptome auftraten oder der Kreislauf den erhöhten Anforderungen nicht gewachsen war.

Literaturverzeichnis.

Ashby, Brit. med. Journ. 1923. — *Barasch*, D. med. Wschr. 1915. — *Clausen*, Atlantic med. Journ., zit. n. Ztschr. f. Urologie. 1927. — *Dorch*, zit. nach *Rosenmöller*. — *Ernberg*, Nord. med. Arch. 1911. — *Finkelstein*, Lehrbuch 1924. — *Hansborg*, Acta med. scandinav. 1925. — *Heubner*, Lehrbuch 1911. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderh. 1908. — *Hill*, Amer. Journ. of Dis. of Child. 1919. — *James*, Journal of the Amer. med. Ass. 1921. — *Kelemen*, M. Kl. 1929. — *Knack*, M. Kl. 1916; Ztschr. f. Urol. 1917; Vierteljahrsschr. für gerichtl. Med. und öffentl. Sanitätswesen. Bd. 60. — *Kylin*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1929. — *Lebermann*, Dtsch. Archiv für klin. Med. 1928. — *S. Levy*, Ztschr. für Kinderh. 1927. — *Lichtwitz*, Nierenkrankheiten 1921. — *E. Meyer*, Ztschr. für Kinderh. 1929. — *Noeggerath* und *Eckstein*, im Handbuche der Kinderh. 4. Bd. 3. Aufl. — *Paterson* und *Wyllie*, Arch. Dis. of Child. 1926. — *Pospischill* und *Weiß*, zit. nach *Noeggerath* und *Eckstein*. — *Rosenberg* und *Hellfors*, D. med. Wschr. 1929. — *Rosenfeld* und *v. Bechtenstamm*. Ztschr. für Kinderh. 1912. — *Rosenmöller*, Arch. für Kinderh. Bd. 84. — *Salge* in Kraus-Brugsch. Bd. II. — *Schneider*, Ztschr. für Urologie. 1928. — *Strauß*, Kraus-Brugsch. Bd. III. — *Stroink*, Jahrbuch für Kinderh. 1911. — *Volhard-Fahr*, Die Brightsche Nierenkrankheit. 1914. — *Wyllie* und *Moncrieff*, The Lancet 1926, zit. nach Ztschr. für Urologie. Bd. XX.

II. internationaler Kongreß für Kinderheilkunde in Stockholm vom 18.—22. August 1930.

Von

Professor RICHARD HAMBURGER,
Berlin.

Am ersten Kongreßtage wurde als Hauptthema die Frage der biologischen Wirkungen der direkten und indirekten Ultraviolettbestrahlung behandelt. Zunächst soll hier über die Vorträge der Referenten und der aufgeforderten Diskussionsredner sowie über die zu diesem Thema in Beziehung stehenden Sondervorträge berichtet werden.

Hauptreferent:

A. F. Heß (Neuyork): *Die biologische Wirkung direkter und indirekter ultravioletter Bestrahlung.* Bestrahltes Ergosterol in der neuen und dünneren Dosierung ist harmlos. Bei der Heilung von Rachitis besteht nie die Gefahr der Überdosierung; prophylaktisch tritt bei kleinen Mengen Hyperkalcämie selten und nicht hochgradig auf. Die Kaninchenversuche können nicht als Beweis der Toxizität dieses Mittels bei therapeutischer Verwendung beim Menschen herangezogen werden. Die direkte oder indirekte Strahlenwirkung hat ihre Bedeutung bei der Behandlung von Rachitis, Tetanie und Osteomalazie; sie könnte auch bei der Zahnkaries und zur Verhütung der Kalziumverluste stillender Frauen von Wert sein. Wertlos sind diese Faktoren für andere klinische Erscheinungen wie z. B. der Prophylaxe der Anfälligkeit gegen Infektionen des Respirationstraktus. Technisch dürfte es wahrscheinlich von Vorteil sein, die ganz kurzwelligen Strahlen bei direkter wie bei aktivierender Bestrahlung von Ergosterol und Lebensmitteln auszuschließen. Wegen der verschiedenen Eigenschaften von Lebertran, der komplexer ist, und bestrahltem Ergosterol, möchte *H.* beides nicht gleichgesetzt wissen. Auch hier warnt er vor der Übertragung der Rattenversuche auf den Menschen. Er tritt für einen durch bestrahltes Ergosterol verstärkten Lebertran ein. Bestrahlte Hefe könnte wegen ihres B-Vitamingehaltes Bedeutung erlangen. Bestrahlte Zerealien haben keinen Wert für Rachitis.

Bei ungenügender Zufuhr antirachitischer Faktoren kommt bei Mensch und Tier eine Form typischer Rachitis mit normalem Phosphorgehalt im Serum vor (siehe *Gerstenberger* usw.).

Zur Diskussion aufgeforderte Redner:

P. Armand-Delille (Paris): Vortr. gibt einen historischen Überblick über die systematische therapeutische Verwendung des Sonnenlichtes, der direkten und indirekten U.V.-Behandlung. Die Hauptanwendungsgebiete für das D-Vitamin sieht er im Gebrauch für die Rekalzifikation der Rachitiker, für die Prophylaxe bei Säuglingen im Winter, bei graviden Frauen und für Kinder in den Wachstumsperioden, besonders während der zweiten Zahnung. Die Anwendung der Sterole bei allen dystrophischen Zuständen der Kinder hält Vortr. für einen Mißbrauch.

G. Frontali (Pavia): Ausgehend von der Tatsache, daß eine der prägnantesten Wirkungen der direkten und indirekten Bestrahlung in der Hebung des niedrigen Blutphosphorspiegels zu erblicken ist, berichtet Vortr. über seine Untersuchungen, in denen es festzustellen gelang, daß diese Erhöhung des



anorganischen P im Serum auch außerhalb des Körpers, in vitro, auf Grund von Strahlenwirkungen festzustellen ist. Dieser Anstieg der P-Werte betrug sehr oft 10%, ja mitunter sogar 25—30%. Gleichzeitig stieg der p_H des Serums. Es ließ sich nachweisen, daß die Vermehrung des anorg. P nur aus dem säurelöslichen Anteil des org. P herrühren konnte, und zwar in erster Linie aus der Hexoso-Monophosphorsäure (Laktazidogen von *Embden*). Die Annahme, daß es sich um einen der Glykolyse ähnlichen Prozeß handelte, ließ sich nicht erweisen. Jedenfalls aber ist die unter der U.V.-Strahlung im Serum entstehende Substanz eine Verbindung der Phosphorsäure und der Glukose. Die gleiche Vermehrung des anorg. P und der Glukose ließ sich auch durch bestrahltes Ergosterin nachweisen. Die Ausgangssubstanz für die Phosphorvermehrung möchte Vortr. vorläufig „Phosphatogen" nennen. Er glaubt, daß sich auf seinen Beobachtungen eine exakte Meßmethode für die Strahlenwirkung, gemessen an dem in Freiheit gesetzten anorg. Phosphor, wird ausarbeiten lassen, da diese Wirkung der von „Phosphatasen" außerordentlich ähnlich ist.

H. J. Gerstenberger (Cleveland, Ohio): *Untersuchungen an Ammen, die bestrahltes Ergosterol erhalten.* Drei Ammen erhielten in zwei Perioden, die 5—27 Wochen dauerten, je 1,10 und 15 mg bestrahltes Ergosterol. Keine der Frauen zeigte in der Beobachtungszeit von 25—64 Wochen irgendwelche Krankheitserscheinungen. Ihre Milch, die in ihrer Menge und in ihrer Zusammensetzung ganz individuell war, wurde auf ihre antirachitische Kraft an rachitiskranken Kindern geprüft. Die Milch der Frauen, die täglich 15 mg Ergosterol erhielten, heilte, abhängig von der verfütterten Menge, die Rachitis verschieden rasch. 900—1000 ccm brachten in 5 Wochen den Blutchemismus zu normalen Werten; röntgenologische Heilung trat bei dieser Menge in 7½ Wochen auf. In täglichen Mengen von 100—200 g waren die entsprechenden Zeiten 8—15 Wochen für die Blutveränderung und 11½—16½ Wochen für die im Röntgenogramm nachweisbare Heilung. Vortr. kommt zu dem Schluß, daß 1000 bis zu 450 ccm herunter von der 15-mg-Milch zu einer schnellen Heilung führen, 100—200 zu einer langsamen, während von der 1-mg-Milch erst 900 ccm eine langsame oder überhaupt fragliche Heilung herbeiführen. Er hält die Zufuhr von Vigantol für die sicherste Methode, um die Frauenmilch antirachitisch zu gestalten, was früher mit 15 ccm Lebertran nicht gelungen war.

E. Gorter (Leyden): *Indirekte und direkte Wirkung der U.V.-Strahlen.* Mit einer Reihe von Mitarbeitern wurden einschlägige Fragen bearbeitet, über die hier kurz berichtet wird. Die Umwandlung des Ergosterins in D-Vitamin geht am besten bei einer Strahlenlänge von 3100 bis 2800 Angstroem vor sich. Strahlen von kürzerer Länge, 2700 bis 2500 A. zerstören das bereits gebildete Vitamin. Zur Isolierung des reinen Vitamins wurde die Digitoninmethode gebraucht. Der Ausschluß jeglicher Spur von Sauerstoff ist unumgänglich notwendig. Wenn man bei Temperaturen unter 0 Grad arbeitet, kann man ein kristallinisches D-Vitamin erhalten. Durch Vergleich der Absorptionsspektren des Ergosterins und des D-Vitamins kann man den D-Vitamingehalt noch genauer ermitteln als durch den Tierversuch. Unter Anwendung eines reinen Präparates konnte eine rasche Heilung bei Zufuhr von $^1/_{100}$—$^2/_{100}$ mg von D-Vitamin pro Tag erzielt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die toxischen Wirkungen und die Hyperkalcämie nicht auf das Vitamin selbst, sondern auf Verunreinigungen der Präparate zurück-

zuführen sind. Bei der direkten Bestrahlung ist der gewöhnlichen Quarzlampe, die auch Strahlen unter 2800 A. sendet, die Ultrasollampe von *Philips* vorzuziehen, da sie Strahlen unter 2800 A. nicht durchläßt. Mit einer Lampe dieser Art kann man in 20 Tagen Heilung bei täglicher Bestrahlung einer 20 qcm großen Hautfläche mit einem Abstand von 50 cm mit jedesmal 10 Minuten dauernder Anwendung erreichen. Die Strahlenenergie, die die Lampe während 10 Minuten sendet, stimmt annähernd überein mit der Energiemenge, die man nach der Literatur braucht, um $^1/_{100}$ mg Ergosterin täglich in D-Vitamin umzuwandeln.

P. György (Heidelberg): Vortr. gibt die Möglichkeit zu, daß für die Entstehung der Rachitis nicht nur ein Mangel an direkter oder indirekter Strahlenwirkung verantwortlich zu machen ist, sondern daß dabei noch andere ekto- und endogene Momente eine Rolle spielen könnten. Er denkt z. B. an die rachitogene Wirkung der Zerealien auf dem Wege einer Ca-Ausscheidung mit dem Stuhl. Vortr. äußert sich ferner über Fragen der toxischen Wirkung von bestrahlten Ergosterinpräparaten. Die scheinbare Parallelität zwischen antirachitischer Wirksamkeit und Toxizität braucht nichts Gegebenes zu sein, da Untersuchungen von *Windaus* zeigen, daß z. B. durch Erhitzen der Präparate eine erhebliche Verminderung der antirachitischen Kraft bei Erhaltung der toxischen Wirkung nachzuweisen war. Vortr. konnte selbst feststellen, daß auch Lebertran durch ähnliche Erhitzung erheblich an antirachitischer Fähigkeit einbüßt, was er als indirekten Beweis für die Gleichheit des antirachitischen Faktors sowohl im Lebertran wie im Vigantol ansieht. Wiederbestrahlung solcher inaktivierten Präparate verleiht ihnen von Neuem antirachitische Fähigkeiten bei zugleich meist leichter Abschwächung ihrer Giftigkeit. Es gelang bisher jedoch nicht, auf diesem Wege ein wirksames und dabei weniger toxisches Präparat zu erhalten. Für den Handel sollten nur in ihrer therapeutischen sowie toxischen Wirkung titrierte Ergosterinpräparate zugelassen werden.

Julius Heß (Chikago): *Bestrahltes Ergosterol als Prophylaktikum und seine Überdosierung bei normalen und rachitischen Kindern.* Viosterol (mit 100fachem Gehalt an Vitamin-D gegenüber standardisiertem Lebertran) erwies sich in der Minimalmenge von 10 Tropfen pro Tag als sicheres Prophylaktikum für das ganze erste Lebensjahr. Frühgeborene und stark wachsende Kinder brauchen mehr. Besonders interessant erscheinen Versuche mit extremen Mengen von Viosterol bei 12 normalen Kindern, die 210—225 Tropfen täglich 5—7 Monate lang bekamen. Bei keinem der Kinder wurden während der ganzen Beobachtungszeit toxische Symptome wahrgenommen. Die Kinder zeigten eine starke Appetitzunahme und nahmen gut, aber nicht übermäßig zu. Weder Erbrechen noch Diarrhöen traten bei ihnen häufiger als bei anderen Kindern auf. Kalzium- und Phosphorwerte im Blut waren normal, ebenso wie die allgemeinen Blutwerte. Ein Kind von 5 Monaten erhielt während 29 Tagen täglich 50 ccm (!) Viosterol. Es zeigte einen rasenden Hunger und nahm in den 29 Tagen 800 g zu, was aber in keinem Verhältnis zu der riesigen Nahrungsaufnahme stand. Es war in dieser Zeit auffällig aktiv. Tägliche Urinuntersuchungen ergaben ebenso wie Röntgen- und Mineralbefunde im Serum keinerlei Abweichungen von der Norm.

Zwei Frühgeborene mit schweren klinischen Zeichen von Rachitis erhielten täglich 50 g Viosterol, das eine 29 Tage lang, das dabei Heilung der Rachitis nach jeder Richtung hin zeigte. Das zweite erhielt dieselbe



Menge 113 Tage lang. Bei diesem entwickelten sich schwere toxische Zeichen (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Muskelatonie und Areflexie). 4 Tage nach Aussetzen der Viosterolzufuhr war das klinische Verhalten wieder normal. Das Kind zeigte am 111. Tage einen Blutkalziumanstieg auf 21 mg-Prozent. 22 Tage nach Aussetzen des Viosterols war der Kalziumwert wieder normal. Die klinische Heilung der rachitischen Veränderungen war 2 Wochen nach Beginn der Viosterolzufuhr sehr deutlich.

K. Huldschinsky (Berlin): *H.* möchte die Rachitis als eine Störung des Wachstums ansehen, bei der die bekannten Mineralverschiebungen im Blut und Knochen nur als eine der wesentlichen Symptome anzusehen sind. Er möchte als zuverlässiges diagnostisches Zeichen trotz allem dagegen Vorgebrachten die Kraniotabes ansehen. Er erklärt sie als eine Verbindung von rachitischer Veranlagung mit intensivem Wachstum. Meist sollen Kinder mit späteren rachitischen Deformitäten eine Kraniotabes überstanden haben. Die Kraniotabes kann demnach als Warnungszeichen angesehen werden, daß die rachitische Diathese eine rachitische Wachstumsstörung einzuleiten beginnt. Die zu diesem Zeitpunkt einsetzende Therapie kommt in vielen Fällen bereits zu spät und verhindert nicht die spätere Knochendeformität. Demzufolge soll die Prophylaxe schon das Auftreten der Kraniotabes verhüten und soll nach *H.* nicht nur bei den Disponierten, wie Frühgeborenen usw., sondern überhaupt mit dem ersten Lebenstage beginnen und das ganze erste Jahr durchgeführt werden. Es entstehen neue U.V. spendende Lichtquellen in Form von Lampenkonstruktionen, die zur ungefährlichen Durchführung solcher Dauerkuren im Hause geeignet sind.

I. Jundell (Stockholm): Vortr. hatte in früheren Versuchen festgestellt, daß frühgeborene Kinder trotz früh einsetzender antirachitischer Prophylaxe eine Kraniotabes zeigten, während eine eingehende klinische, röntgenologische und blutchemische Untersuchung sie sonst von Rachitis frei erscheinen ließ. Er kam zu dem Schluß, daß es eine physiologische, nicht rachitische Kraniotabes gäbe. Die Untersuchungen wurden fortgeführt. 130 Kinder wurden seit dem ersten Lebenstage ausreichend prophylaktisch antirachitisch behandelt. Diese Behandlung wurde ununterbrochen 2 Jahre durchgeführt. Ferner wurden die graviden Mütter 1—4 Monate vor ihrer Niederkunft antirachitisch behandelt. Die Kinder waren in vorzüglichem Ernährungszustand und zeigten keinerlei rachitische Symptome; hingegen ließ sich bei ⅔ der Kinder im ersten Lebensjahr eine mehr oder minder ausgesprochene Kraniotabes feststellen. Diese Untersuchung gibt also eine weitere Stütze für die Annahme des häufigen Vorhandenseins einer physiologischen Kraniotabes.

Durch Untersuchungen an Mäusen ergab sich eine merkwürdige Folge täglicher 1—2stündiger Quarzlampenbestrahlung. Alle Tiere (bisher 17), die länger als 6 Monate bestrahlt worden waren, zeigten Plattenepithelkarzinome, meistens an den unbehaarten Körperstellen.

E. Lesné und *R. Célment* (Paris): *Beurteilung der Wirksamkeit der durch U.V.-Strahlen aktivierten Substanzen. Bestimmung ihres Gehaltes an antirachitischem Faktor.* Vortr. macht auf den ungeheuer schwankenden Gehalt an wirksamer Substanz in den einzelnen Präparationen, der zwischen 1 und 300000 Einheiten pro Kubikzentimeter wechseln kann, aufmerksam. Er unterzieht alle bisher angegebenen Prüfungsmethoden, besonders auch die kolorimetrischen, spektroskopischen usw. einer eingehenden Kritik

und möchte trotz allem den Tierversuch, der bei einer der bekannten rachitogenen Standarddiäten eine 3 Wochen alte, 25—30 g schwere weiße Ratte vor Rachitis schützt, als Maßstab benutzen, indem die täglich notwendige Schutzdosis als Einheit gewählt wird. Die im Handel befindlichen Präparate sollten nach 3, 6 oder 12 Monaten auf ihren Gehalt geprüft werden. Er tritt ebenfalls für eine internationale Vereinheitlichung der im Handel befindlichen Präparate ein (s. spätere Diskussionsbemerkung von *Wieland*).

P. S. Medowikoff (Leningrad): *Die biologische Wirkung der ultravioletten Sonnenstrahlen auf den kindlichen Organismus am südlichen Meeresstrand (Schwarzes Meer, Krim-Eupatoria).* Der günstige Einfluß des Sommers auf den kindlichen Organismus soll mittels der U.V.-Strahlen der Sonne so einwirken, daß durch die Steigerung des Tonus n. vagi eine Verstärkung der assimilatorischen Prozesse und die des Tonus n. sympathici eine der dissimilatorischen Prozesse zustande kommt *(Heß).* Unter diesem Gesichtspunkte wurden die Kinder untersucht, die zur Erholung in das oben bezeichnete Klima geschickt wurden, und festzustellen gesucht, ob die verschiedenen vegetativen Konstitutionen im Sinne der obigen Angabe reagierten. Vortr. glaubt, daß die besten Erfolge bei sympathikotrop eingestellten Asthenikern zu erzielen sind, während vagotrope Kinder bei gleicher Sonnenlichtdosierung schon nach einigen Wochen übererregbar werden (schlechte Stimmung, unruhiger Schlaf, Appetitverminderung). Vortr. glaubt auch festgestellt zu haben, daß die vagotrop eingestellten Kinder einen milderen Verlauf der Tuberkulose zeigen und wegen ihrer starken Reaktion auf Insolation des südlichen Klimas zur Heilung nicht bedürfen. Sie können in den Kurorten ihres heimatlichen Klimas bleiben. Neben der vegetativen Umstimmung spielt die Aktivierung der Lipoide in der Haut des Kindes und die sich damit ergebende „Autovitaminisierung“ eine wichtige Rolle.

Freie Diskussion zum ersten Referatthema.

Lereboullet (Paris) sah unter dem Einfluß von bestrahltem Ergosterin rasche Heilung der rachitischen Knochenveränderungen bei Kindern unter 1 Jahr und, mit seltenen Ausnahmen, auch Heilung der Kraniotabes, und zwar schneller als bei direkter Bestrahlung. Er glaubt, daß kleine Dosen (20 Ratteneinheiten) ebenso schnell wirken wie 450 pro Tag. Nur selten traten bei großen Dosen toxische Erscheinungen auf in Form von Fieber, Durchfällen und Gewichtsverlust. Wünscht genaue Normierung der Präparate, um zu große Dosen auszuschließen.

B. Kramer und *J. Howland* (Baltimore): *Faktoren, die die Konzentration von Kalzium und Phosphor im Serum von Ratten beeinflussen.* Wurden zu einer Grundkost Zulagen von Kalzium oder Phosphor zugegeben, so stieg der Wert für diese Komponenten auch im Serum an, ebenso bei der Zulage von Vitamin-D, dessen Verminderung ähnlich wirkte wie Kalziumverminderung in der Kost. Der Anstieg des Serumkalkes durch vermehrte Kalkzufuhr führte zu einer Verminderung des Phosphors und umgekehrt. Eine gleichzeitige große Zufuhr von Vitamin-D glich die Einwirkungen der stark vermehrten Zufuhr des einen oder anderen Minerals erheblich aus. Vitamin-D regelt den Gehalt des Serum an Kalzium und Phosphor.

Von Rockay (Miskolc): Die durch U.V.-Bestrahlung zu erreichende Hämolyse der roten Blk. führt zu einer Art Quarzlichtfestigkeit. Die Bestrah-

lung in vitro führt bei Vermehrung des Abstandes der Lichtquelle zu immer später auftretender Hämolyse.

Scheer (Frankfurt a. M.): Die Bestrahlung frischer Milch unter Ausschluß des Luftsauerstoffs führt zu einem wirksamen Produkt, das, abgesehen von der direkten Verabfolgung an Kinder, auch dem Brustkind nutzbar gemacht werden kann, wenn die stillenden Mütter ½ Liter bestrahlter Milch trinken.

Spyropoulos (Athen): Bei der auch in Griechenland häufigen Rachitis erwies sich die künstliche U.V.-Bestrahlung der direkten Sonnenbestrahlung weit überlegen.

Knauer (Breslau): Bei Bluttransfusionen, zwecks Heilung von Anämien, heilte auch rachitische Kraniotabes aus. Am wirksamsten war das Blut einer Landarbeiterin, das im Juli transfundiert wurde. Das Blut speichert also wahrscheinlich ebenfalls antirachitische Substanzen. Es scheint wirksamer zu sein als Lebertran.

Wieland (Basel): Tritt in Übereinstimmung mit anderen mit dem Antrage hervor, die Hygieneorganisation des Völkerbundes zu ersuchen, eine geeignete biologische Methode ausarbeiten zu lassen, die die Einstellung und Kontrolle in therapeutischer und toxikologischer Beziehung für den ungleichwertigen Gehalt der verschiedenen Vitamin-D-Präparate ermöglicht, um so eine internationale Standardisierung zu schaffen. Der Antrag wurde später vom Kongreß angenommen.

Stolte (Breslau): Bei vorbeugender Vigantolbehandlung findet sich gelegentlich neben starker subperiostaler Verknöcherung deutliche Knorpelverdickung, was Vortr. als Zeichen des durch die Vitaminfrage nicht allein gelösten Rachitisproblems auffaßt und als Einwirkung individueller Faktoren (rachitische Diathese) ansieht. Kinder bestrahlter Mütter erhalten durch die Brustmilch eine bessere Pigmentierung der Haut als die von nicht bestrahlten Müttern Ernährten.

Suranyi (Budapest): Die U.V.-Bestrahlung von Suspensionen kernhaltiger Erythrozyten und Hefezellen führt eine deutliche Steigerung der Atmung herbei, die fast ebenso ozonempfindlich ist als die normale Atmung.

v. Mallinckrodt (Elberfeld): Die Zuführung von geeigneter Pflanzenkost ergab ohne sonstige Medikation Ausheilung von Kraniotabes in 4—6 Wochen, besonders bei Brustkindern des zweiten Quartals. Weist auf die Einwirkung diätetischer Maßnahmen bei schwangeren und stillenden Müttern bezüglich Verhütung von Rachitis hin.

v. Willebrandt (Helsingfors): U.V.-Bestrahlung kann durch Bildung von Ozon schädlich wirken; besonders ist es in größeren Dosen giftig. Die Ozonbildung muß demnach verhindert oder verringert werden.

Sektionsverhandlungen:

A. Muggia (Turin): *Einfluß der U.V.-Bestrahlung auf die Reaktion der Haut gegen Tuberkulin.* Die Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin wird bekanntlich durch U.V.-Bestrahlung herabgesetzt. Vortr. bemerkte, daß tuberkulinempfindliche Individuen nach einem 1—10tägigen Aufenthalt im Hochgebirge auch an lichtgeschützten Hautpartien eine im Vergleich zu früher herabgeminderte Tuberkulinempfindlichkeit der Haut aufwiesen. Er meint, daß sich demnach im Hochgebirge bei einer Hebung der allgemeinen Immunität eine Verminderung der Allergie entwickelt.

G. Pianar (Cagliari): *U.V.-Strahlenwirkung auf die Zerebrospinalflüssigkeit.* Als Folge der Bestrahlung gesunder und 15—20mal je 6 bis 8 Stunden bestrahlter Kinder zeigte sich im Liquor eine Vermehrung des Eiweißgehaltes, des Zuckers und besonders des Kalzium und des anorganischen Phosphors, während die Chloride immer vermindert waren. Druck und Zellgehalt nicht verändert.

Gorini (Rom): *Abänderungen der Blutzuckerkurve nach Zufuhr bestrahlter Kohlehydrate.* Mit der Zufuhr bestrahlter Kohlehydrate zeigte die Blutzuckerkurve eine Veränderung in dem Sinne, daß auch Di- und Polysaccharide einen ähnlich raschen und hohen Anstieg des Blutzuckers zur Folge hatten wie sonst Monosaccharide.

D. Fiorentini (Rom): *P_H der Frauenmilch bei U.V.-Bestrahlung und bei Einatmen bestrahlter Luft.* Bei direkter Bestrahlung der Brustgegend ändert sich anfänglich der P_H der Frauenmilch für kurze Zeit, indem er saurer wird. Danach schlägt, wohl als Kompensationseinrichtung, der P_H in die alkalische Richtung um. Der Einfluß inhalierter bestrahlter Luft wirkt noch intensiver als die direkten Brustbestrahlungen.

K. Wejling (Uppsala): *Die Umwandlung von Ergosterol unter U.V.-Bestrahlung.* Vortr. konnte feststellen, daß der Dorsch den Gehalt seiner Leber an antirachitischem Prinzip nicht auf dem Umweg über vegetabiles, tierisches Plankton und schließlich kleine Beutefische erhält, sondern daß er Diatomeen aufnimmt, die in niederen Wassertiefen leben und eine gelblich-grüne fettige Flüssigkeit in großer Menge enthalten, die sich im Rattenversuch als stark D-vitaminhaltig erwies. Das Diatomeenöl ergab charakteristische Ergosterolreaktionen. Die Untersuchung mit röntgenspektroskopischen Methoden auf Atomstruktur ergab aber kein greifbares Ergebnis, weil das D-Vitamin durch die Bestrahlung seine kristallinische Struktur verlor. Trotzdem ist mit Sicherheit anzunehmen, daß das Diatomeenergosterol, durch die U.V.-Strahlen der Sonne aktiviert, den Hauptanteil des antirachitischen Prinzips des Lebertrans ausmacht, dessen Wirkung also als durch U.V.-Strahlung bedingt aufzufassen ist.

E. Lesné und *G. Dreyfus-Sée* (Paris): *Der Einfluß der U.V.-Bestrahlung auf die Milchsekretion der Frau.* Bestrahlung hebt die Milchmenge. Die unter dieser Einwirkung abgeschiedene Milch ist in ihrer chemischen Zusammensetzung nicht verändert, erwirbt aber nennenswerte antirachitische Eigenschaften. Das Allgemeinbefinden der Frauen hebt sich, obwohl nur die Brüste bestrahlt werden.

B. Kramer, M. J. Shear und *J. Siegel* (Neuyork): *Heilungsmechanismus bei experimenteller Rachitis.* Unter der bekannten Voraussetzung, daß bei der unkomplizierten Rachitis anorganischer Serumphosphor vermindert ist, das Serumkalzium gewöhnlich normal ist, hingegen bei normalem Phosphorgehalt gewöhnlich die Kalziumkonzentration vermindert ist, hat die empirische Formel des Produktes aus $Ca \times P$ *(Howland* und *Kramer)* ihre Bedeutung.

Verf. prüfen die Frage, ob die Wiederaufnahme der Verkalkung der Vergrößerung dieses Produktes bei der Heilung der phosphorarmen Rachitis vorausgeht oder folgt. Die Ergebnisse waren:

1. Bei der phosphorarmen Rachitis bei Ratten war der $Ca \times P$-Wert immer 30 oder weniger.

2. Die Heilung der Rachitis ging niemals der Vergrößerung des $Ca \times P$-Wertes voran.



3. Der Wert stieg an, *bevor* eine neue Verkalkung eintrat. Wenn der Wert bis über 40 anstieg, folgte eine schnelle Verkalkung.

Bloch und *Faber* (Kopenhagen): *Die Unterschiede zwischen phosphorarmer und Rachitis mit normalem Phosphorgehalt im Blut beim Menschen.* Unter 71 Fällen klinischer Rachitis, deren Phosphor- und Kalziumwerte im Serum bestimmt wurden, fanden sich 6, bei denen nur die Phosphormenge und 13, bei denen sich alleinige Verminderung des Kalzium im Serum nachweisen ließ; die übrigen 52 Kinder zeigten eine Herabsetzung beider Substanzen, was also für .die Mehrzahl der Fälle die Regel darstellt. Als klinische Kennzeichen der beiden ersten Gruppen sind hervorzuheben, daß die mit Kalziummangel (wie bekannt) die Gruppe der tetanischen darstellt. Die klinischen und röntgenologischen rachitischen Erscheinungen der Tetaniker sind im allgemeinen gering und berühren sich mit osteoporotischen Symptomen, zu denen Vortr. auch die Kraniotabes zählt. Auch die statische, motorische und Zahnentwicklung ist bei diesen Formen kaum beeinträchtigt.

H. J. Gerstenberger, Joye I. Hartman, J. D. Nourse, G. R. Russell (Cleveland, Ohio): *Beobachtungen über die Entstehungsweise der „primären kalziumarmen Rachitis"*. Während die Autoren früher den Standpunkt vertraten, daß die kalziumarme Rachitis beim Menschen nur sekundär nach einem phosphorarmen Stadium als Folge einer unzulänglichen Behandlung der Rachitis meist mit spasmophilen Symptomen erscheint, haben sie jetzt Fälle gefunden, bei denen das kalziumarme Stadium primär erschien, und zwar auf Grund einer zu gering dosierten Lebertranprophylaxe, die zwischen $\frac{1}{2}$ höchstens 1 ccm täglich schwankte. Auch diese Fälle zeigten häufig tetanische Symptome.

K. Utheim und *G. Toverud* (Oslo): *Die Bedeutung einer Diätregulierung während der Schwangerschaft auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen.* Die verschieden große Disposition gegenüber Rachitis und Zahnkaries bei verschiedenen Kindern der gleichen Mutter gaben Anlaß zu Mineralstoffwechseluntersuchungen bei Schwangeren. Bei 16 solchen Frauen, die in ihrer Nahrung durchschnittlich 0,6—1,5 g Ca und 0,7—1,5 g P neben einer kleinen Menge von Vegetabilien zu sich nahmen, ergab die Untersuchung häufig eine negative Ca- und P-Bilanz. Zulage von 1 Liter Milch, als Salzträger gedacht, machte die Bilanz positiv. Bei Zufuhr von Ca-Salzen wurde nur die Ca-Bilanz beeinflußt und (im Gegensatz zu anderen Mitteilungen) vermehrte sich die Mineralretention bei Zufuhr von Lebertran oder Vigantol nur in wenigen Fällen. Die Vortr. halten demnach eine reichliche Mineralzufuhr, z. B. in Form von $\frac{3}{4}$—1 Liter Milch mit reichlicher Vegetabilienzulage, während der dunklen Jahreszeiten unter Zufügung von 5—10 ccm Lebertran täglich, für eine notwendige Diät bei Schwangerschaft.

Stoffwechselversuche bei zwei Hündinnen, von denen die erste sowohl Ca-, P- und A- und D-Vitaminarm, das zweite Tier mit der gleichen Kost, aber unter Zulage von Lebertran ernährt wurden, ergaben bei beiden während der Trächtigkeit eine negative Ca- und P-Bilanz; beim zweiten eine geringgradigere.

Die Jungen der ersten Hündin zeigten nach 50 Tagen klinisch deutliche Rachitis, die der zweiten zwar keine Rachitis, aber vielfache Knochenbrüche der Hinterbeine. Die Mineralwerte der Knochen der beiden Würfe wiesen erhebliche Mineraldefekte auf, die Jungen der ersten Hündin wieder stärker als die der zweiten. Auch an den bleibenden Zähnen der ersten Gruppe konnte man eine sehr ungleichmäßige Verkalkung und Defekte am Email und Dentin

finden; bei den Zähnen der zweiten Gruppe junger Hunde nur in geringem Grade. Die Vortr. neigen dazu, solchen Umständen einen Einfluß auf Hypoplasien und Disposition zur Karies des Milch- und bleibenden Gebisses einzuräumen.

W. Heymann (Freiburg i. Br.): *Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Darmphosphatasen für den normalen und rachitischen Phosphatstoffwechsel.* In früheren Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß sich bei rachitischen Ratten die Glyzerophosphatase sowie die Hexosediphosphatase in den oberen Dünndarmabschnitten bis um über 50% vermindert fanden. Jetzt wurde untersucht, ob diese beiden Darmphosphatasen für die Phosphatresorption oder -ausscheidung im Dünndarm bedeutungsvoll sind. Es zeigte sich, daß bei jungen, gesunden Ratten immer gegenüber rachitischen Ratten das Verhältnis von anorg. P., das aus den kranialen gegenüber den kaudalen Darmteilen herausdiffundiert war, erheblich größer war. Die Ergebnisse zeigen an, daß die Darmphosphatasen die Resorption anorganischen Phosphats aus den organischen Verbindungen befördern, und daß bei der Rattenrachitis mit einer Resorptionsverminderung des anorganischen Phosphats aus dem organischen zu rechnen ist.

W. Wernstedt (Stockholm): *Das Fazialisphänomen und seine Beziehung zur Spasmophilie.* Von Kindern mit pos. Fac.-Phän. hatten 97% der 0—2-Jährigen, aber nur 41% der Älteren KÖZ. kleiner als 5 MA. Ältere, nicht galv. übererregbare, Kinder zeigten nur in 5%, galv. übererregbare nur in 10% Hypokalcämie (Ca kleiner als 9 mg-%). Von den ½—1 jährigen übererregbaren Kindern hatten aber sämtliche, von den ½—2 jährigen 90% Hypokalcämie. Bei den ½—2 jährigen war die Zuckung des oberen Fazialisastes, bei den älteren Kindern diejenige des unteren Astes vorherrschend. — Also ist pos. Fac.-Phän. fast nie ein Zeichen der Spasmophilie a) bei Kindern über 2—3 Jahre, b) wenn überhaupt die Zuckung des unteren Astes überwiegt oder allein auftritt.

A. Graeme Mitchell (Cincinnati): *Pathogenese der renalen Rachitis.* Die Voraussetzung für die renale Rachitis ist die chronische interstitielle Nephritis (Nephrosklerose) beim Kinde. Die nachfolgenden Knochenveränderungen erinnern zwar an die gewöhnliche Rachitis, lassen sich aber röntgenologisch und histologisch von ihr abtrennen. Gewöhnlich ist der Serumkalk stark vermindert, dafür aber der Phosphor so hoch, daß die Multiplikation beider Werte die durchschnittliche Höhe der empirischen Formel nach *Howland* und *Kramer* (siehe Mitteilung von *B. Kramer, M. J. Shear* und *J. Siegel*) erreicht. Vortr. kommt zu folgendem Schlusse: Bei manchen Formen von Nephritis ist die Fähigkeit der Phosphatausscheidung durch die Niere gestört und führt zu einem erhöhten Phosphorgehalt des Darminhaltes, der dann eine abnorme Verbindung mit dem Darmkalzium eingeht. Das unlösliche Kalziumphosphat geht dem Körper verloren.

Whately Davidson (England): *Klinische und röntgenologische Kennzeichen der Osteochondritis ischio-publica.* Vortr. konnte während ¾ Jahr 5 Fälle des oben genannten Leidens beobachten. Sie verliefen afebril, bei Kindern im Alter von 5—7 Jahren, mit leichten Gehbeschwerden. Das Röntgenbild ermöglicht die sichere Diagnose.

R. Wagner und *R. Priesel* (Wien): *Ostitis fibrosa cystica generalisata (Osteodystrophia fibrosa).* 3 jugendliche Fälle von Engel-Recklinghausenscher Krankheit lassen den beim Erwachsenen charakteristischen, tastbaren Epithel-

körperchentumor nicht sicher erkennen. Bei allen Erhöhung des Blutkalks bis 16—20 mg-%. Zweimal Neigung zu Spontanblutung, auf Grund einer erhöhten Zerreißbarkeit der Kapillaren. Zustand wird als konstitutionelle mesenchymale Minderwertigkeit, analog zur Osteogenesis imperfecta, gedeutet.

J. Brock (Marburg): ***Studien über den kindlichen Thorax.*** Im Original nachzulesen.

De Buys (New Orleans): ***Studien über die weibliche Brust.*** Vortr. berichtet über die Eignung der Frauenbrust für das Stillen, abhängig von Art und Gestaltung der eigentlichen Brustdrüse, des Warzenhofes und der Warze. In der Schwangerschaft soll die Hohlwarze etwa vom 4. Schwangerschaftsmonat mittels Bierscher Glocke behandelt werden. Nach der Geburt werden Brustwarze und Area mit 1%iger wässriger Gentianaviolettlösung behandelt. Vor und nach dem Anlegen Abwaschen mit 50%igem Alkohol, danach mit sterilem Wasser. Vortr. will so bei mehr als 20000 Frauen das Stillen des Kindes behindernde Infektionen der Brustdrüse auf ein Minimum eingeschränkt haben.

B. Epstein (Prag): ***Über ein neues Zeichen der fetalen Schwangerschaftsreaktion.*** Unter fetaler Schwangerschaftsreaktion versteht man *(Halban)* Erscheinungen am Kinde, die Charakteristika der Schwangerschaft bei der Frau sind, z. B. die Infiltration der Brustdrüse und das Erscheinen der Hexenmilch der Neugeborenen. Vortr. fand etwa bei einem Achtel der von ihm beobachteten Säuglinge im Alter von 3—6 Wochen in der Mittellinie des Bauches eine einige Millimeter breite, braune bis schwarze Pigmentlinie, die vom Mons pubis bis zum Nabel oder Schwertfortsatz verlief. Es handelt sich offenbar um eine Melaninablagerung, die mit der Schwangerschaftslinie der Graviden im Zusammenhang steht. Der Vorgang hat wahrscheinlich Beziehungen zu der normalen Involution der Nebennieren der Neugeborenen.

G. Nylin (Stockholm): ***Über die Beziehung zwischen Längen- und Gewichtswachstum bei Schulkindern.*** Im Original nachzulesen.

E. Wolff (Stockholm): ***Blutgruppen und Vaterschaft.*** Bericht über 268 vollständig untersuchte Fälle von strittiger Vaterschaft. Eine Ausschließung der Vaterschaft nach von *Dungern-Hirszfeld* war in 17, nach *Bernstein* in 19 von 268 Paternitätssachen möglich. Von 854 aus allen Teilen Schwedens untersuchten Personen gehörten zur Gruppe 0 319 = 37,4%, zur Gruppe A 400 = 46,8%, zur Gruppe B 88 = 10,3% und zur Gruppe A B 47 = 5,5%. Einzelheiten müssen nachgelesen werden.

L. V. Wolff (Berkeley, Kalifornien): ***Die Entwicklung der neuromuskulären Zusammenarbeit während des ersten Lebensjahres.*** Eine Teststudie über Auftreten und Verschwinden gewisser Reflexe und motorisch-statischer Entwicklungen an 60 normalen Säuglingen. Im Original nachzulesen.

Diskussion:

I. Samzelius-Lejdstroem (Stockholm): Bei einseitiger Nasenatmung dehnt sich die gleichseitige Thoraxhälfte stärker aus als die andere, z. B. bei Einatmung durch die linke Nase allein Ausdehnung der linken Thoraxhälfte um 12,5, der rechten um 10 mm; bei Atmung durch die rechte Nasenhälfte Ausdehnung der linken Thoraxhälfte um 8, der rechten um 18 mm.

Ibrahim (Jena) weist auf den „Pseudobabinski" *(C. Vogt)* beim Säugling hin. Konstante Plantarflexion der großen Zehe tritt bei der Mehrzahl der Kinder bei Reizung erst nach Ablauf des ersten Lebensjahres auf.

(Fortsetzung im nächsten Heft.)

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

Vergleichende Untersuchungen über v. Pirquets Kutan- und Hamburgers Perkutan-Tuberkulinreaktion. Von *H. Deuster.* D. med. Wschr. 1930. Nr. 12.

Beide Reaktionen sind gleichwertig. Die letzte Entscheidung hat eine Intrakutanreaktion zu geben. *W. Bayer.*

Allergie und Azidose. Von *K. Choremis.* Klin. Wschr. 1929. S. 1817.

Fortlaufende intrakutane Tuberkulinuntersuchungen bei tuberkulösen Kindern, die künstlich ins Stadium der Azidose gebracht wurden, zeigten, daß mit zunehmender Azidose Allergieverminderung eintritt. Ob es sich dabei um positive Anergie oder negative Phase der Allergie handelt, bedarf noch der Aufklärung. *Kochmann.*

Über die Intradermo-Tuberkulinreaktion mit der Trambustischen Methode. Von *M. Pavia.* Festschr. für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Die Trambustische Intradermoreaktion wird durch Einstechen einer in eine Tuberkulinlösung 1:8 eingetauchten Kanüle ausgeführt. Sie ist wesentlich zuverlässiger als der Pirquet, nicht ganz so zuverlässig wie der Mantoux, aber viel einfacher in der Technik und darum den anderen Proben vorzuziehen. *K. Mosse.*

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei tuberkulösen Kindern während des Tuberkulinschocks. Von *I. Gatto*-Palermo. La Pediatria 1930. S. 417.

Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsreaktion wurde bei 23 Kindern mit aktivem tuberkulösem Herd während des Tuberkulinschocks untersucht. Sowohl vor der Höhe wie auf und nach der Höhe des Schockfiebers ist die Blutkörperchensenkung beschleunigt. *K. Mosse.*

Die Schnelldiagnose der Tuberkulose mit der Vernes-Reaktion und ihr diagnostischer und prognostischer Wert bei Kindern und Erwachsenen. Von *A. Risi.* Riv. d. Clin. Ped. 1930. S. 98.

Die Vernes-Reaktion (VR.) ist eine mit Serum angestellte Flockungsreaktion auf Tuberkulose.

Bei für Tuberkulose empfänglichen Versuchstieren kann man mit der VR. die Tuberkuloseinfektion feststellen, noch bevor pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisbar sind. Etwa nach 7—10 Tagen wird die Reaktion erstmalig positiv, verschwindet dann wieder und wird erst wieder vom etwa 30.—55. Tag stark positiv. Tritt bei einem Versuchstier die erste Periode der positiven Reaktion auf, so tritt auch fast immer die zweite positive Periode in Erscheinung.

Werden Kinder einer Tuberkulinkur unterzogen und werden im Verlaufe dieser Kur sämtliche Tuberkulinproben negativ, so bleibt trotzdem die VR. positiv. Ebenso ist die Probe auch bei kachektischen Lungentuberkulosen und tuberkulösen Hirnhautentzündungen stets positiv. Auch die mit Anergie gegen Tuberkulose einhergehenden Infektionskrankheiten wie Masern lassen die

einmal positive Probe, im Gegensatz zu allen Tuberkulinproben, nicht negativ werden.

Der Wert der Probe liegt demnach in ihrer Positivität bei Anergie.

K. Mosse.

Behandlungsversuche mit M. Kaplans Tuberkulosevakzine. Von *Schmidt-Sachsenstamm.* Beitr. z. Klin. d. Tub. 73. 344. 1930.

Die Kaplansche Vakzine soll aus mitigierten Tuberkelbazillen bestehen, ohne daß Näheres über ihre Herstellung und über die Eigenschaften der Ausgangskultur bekannt ist. Nur in einem Falle wurde vorübergehend ein günstiger Einfluß konstatiert, im übrigen sah man keinen Effekt, ja sogar schwere Herdreaktionen. *Opitz*-Berlin.

Experimentelle Untersuchungen über das Vorhandensein eines filtrierbaren Virus bei Tuberkulose. Von *J. Th. Leusden.* Ztschr. für Tbc. 55. 437. 1930.

Es gelang weder mit Hilfe der Kultur, noch mittels des Tierversuches in den Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen und tuberkulösen Produkten Tuberkelazillen oder ein ähnliches Virus nachzuweisen. Auch eine transplazentare Übertragung auf den Foetus war nicht möglich. *Opitz*-Berlin.

Tuberculosis incipiens. Von *J. Heimbeck.* Klin. Wschr. 1929. S. 1206.

Von 282 bei Beginn der Krankenhaustätigkeit pirquetpositiven Pflegerinnen erkrankten 5, von 299 anfangs pirquetnegativen erkrankten 66 im Laufe der Krankenhausarbeit an Tuberkulose. Verf. schließt, daß die Tuberkulose der Jugendlichen sich nicht aus der Kindheitsinfektion entwickelt, sondern aus einem frischen Infekt. Um zu beweisen, daß die pirquetnegativen Mädchen keine Infektion durchgemacht haben, wurden 57 bei Beginn des Dienstes durchleuchtet. Keine zeigte irgendwelche Zeichen stattgehabter Infektion. Das subklavikuläre Infiltrat gehört zu den Manifestationen der zweiten Infektionsperiode. Erythema nodosum und Pleuritis sind häufige Begleiterscheinungen der exogenen Reinfektion. *Kochmann.*

Beitrag zur Klinik der geschlossenen Tuberkulose im Kindesalter. Von *Vl. Mikulowski.* Arch. de Méd. des Enf. April 1929. H. 4.

Bei einem durch die Autopsie erhärteten Fall von tuberkulöser Drüsenerkrankung (Hals-, Axillar-, Hilus-, Bronchial- und Mesenterialdrüsen) mit Spina ventosa eines Fingers der rechten Hand hatte man durch Tierversuch Tuberkelbazillen im Stuhl festgestellt. Nach *Moore Alexandre* sollen alle säurefesten Stäbchen im menschlichen Stuhl Tuberkelbazillen sein (?). In 52 Fällen verschiedener Form geschlossener Tuberkulose (Pleuritis, Miliartuberkulose, Knochen- und Gelenktuberkulose) konnte er Tuberkelbazillen nachweisen. Dieser Nachweis besitzt nach Angaben von *M.* eine gewisse Bedeutung als Hilfsuntersuchung zur klinischen Diagnose. Das positive Resultat beweist immer das Vorhandensein einer Tuberkulose im Organismus, angeblich selbst bei Abwesenheit eines anderen bakteriologischen oder biologischen Beweises. Sind gleichzeitig klinische Symptome intestinaler Tuberkulose nachweisbar, dann handelt es sich um eine Sicherung der Diagnose. Bei Abwesenheit von Auswurf oder bei negativem Bazillenbefund im Auswurf kann der positive Bazillenbefund im Stuhl bei Vorhandensein klinischer Lungensymptome einen tuberkulösen Prozeß sicherstellen. Selbst wenn pulmonale oder intestinale Symptome völlig fehlen, kann der positive Bazillenbefund im Stuhl als Beweis irgendeines tuberkulösen Herdes, der klinisch mehr oder weniger als „geschlossen" erscheint, dienen. *Hertha Heinrich*-Berlin.

Lokale und allgemeine Tuberkulose nach ritueller Beschneidung. Von *R. Fischl*-Prag. Festschrift für Prof. *Comba*. Florenz 1929.

Aus der Literatur sind dem Verf. im ganzen 69 Fälle von Tuberkulose nach ritueller Beschneidung bekannt, doch nimmt er an, daß die Zahl der Fälle wesentlich größer ist, da keineswegs auch nur die Mehrzahl publiziert wurde.

Bei der Tuberkulose nach ritueller Beschneidung handelt es sich um die reinste Form der Impftuberkulose, die fast immer durch eine Phthise des Beschneiders verursacht ist. Der Verlauf der Zirkumzisionstuberkulose gestaltet sich nun meist so:

1½—2 Wochen nach der Beschneidung schießen in der Umgebung der oft noch nicht verheilten Zirkumzisionswunde, besonders in der Nähe des Frenulums, kleine Knötchen auf, welche bald zerfallen und sich in rundliche Geschwüre umwandeln, die schließlich konfluieren und ein größeres Ulkus bilden, das entzündlich infiltrierte, unterminierte Ränder aufweist, und einen ziemlich festhaftenden grauweißen Belag zeigt. Seltener heilt zuerst die primäre Zirkumzisionswunde.

Die nächste Etappe der Erkrankung bildet die nach 1—2 Wochen eintretende Schwellung der beiderseitigen Leistendrüsen (meist auf einer Seite stärker entwickelt), welche eine große Tendenz zur Erweichung aufweist, so daß die von geröteter Haut bedeckten Drüsentumoren perforieren und zu Fistelbildungen führen, aus denen käsig-eitrige Massen entleert werden. In diesem Stadium des Primärkomplexes kann sich das Leiden durch mehrere Wochen bis Monate halten. Die Kinder zeigen während dieser Zeit meist gutes Gedeihen.

Nach 3—4 Monaten kommt es zu einer Propagation des Prozesses auf dem Lymphwege, wobei per contiguitatem die Drüsen im Becken, die mesenterialen Drüsen usw. ergriffen werden und der Infekt über die Bauchorgane auf die Brust fortschreitet. Auch ausgedehnte Ulzerationen, welche das Gebiet der Glans penis überschreiten und sich auf das ganze Glied, die angrenzende Bauchhaut sowie das Skrotum erstrecken können, wurden beobachtet. Daß die auf dem Wege der Lymphbahnen wandernde Infektion auch entfernte Gegenden erreichen kann, zeigt das Auftreten von Knochenaffektionen im Bereiche der langen Röhrenknochen, des Warzenfortsatzes usw. Auch die Lymphdrüsen des Halses, der Submaxillargegend und an anderen Stellen werden ergriffen und die den Infekt länger überlebenden Kinder bieten in den späteren Stadien ihres Leidens oft das typische Bild der Skrofulose dar.

Häufig kommt es auch nach vorausgehendem Lichen tuberculosus zur Miliartuberkulose, die des öfteren unter dem Bilde der Meningitis tub. verläuft.

Es sind Fälle beschrieben, bei denen es nach scheinbarer Heilung und Jahren der Ruhe zum Wiederaufflackern des Prozesses mit letalem Ausgang kam.

Die Differentialdiagnose gegen Lues kann sich oft recht schwierig gestalten. *K. Mosse.*

Zur Frage der Ausheilung der Tuberkulose im Kindesalter. Von *E. Nobel* und *R. Seidmann*. Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

49 Patienten, die vor 14—17 Jahren eine positive Pirquetprobe hatten, werden erneut mit Tuberkulin geprüft und tuberkulin-empfindlich gefunden. Ein Kind war vor 4 Jahren pirquetpositiv, hatte einen sicheren Primär-

komplex und ist zur Zeit tuberkulinnegativ bis 100 mg A. T. Bei diesem Kind liegt nach Ansicht der Verfasser eine biologisch völlige Ausheilung der ersten Tuberkuloseinfektion vor. *Unshelm.*

Untersuchungen über das periphere und perifokale Blutbild bei Lungentuberkulose. Von *Sternberg.* Beitr. z. Klin. d. Tbc. 73. 311. 1930.

Verf. verglich das aus der unmittelbaren Umgebung einer Pirquet-Reaktion gewonnene Blutbild mit dem aus einer beliebigen peripheren Untersuchungsstelle erhaltenen. Dabei ergab sich, daß prognostisch günstige Prozesse eine Erhöhung der Lymphozytenzahl um 6—20 % in dem perifokalen Blutbilde aufwiesen. Auch zur Beurteilung des Behandlungserfolges wird diese Methode empfohlen. (Daß diese Methode des „lokalen Blutbildes" bereits früher von *Helmreich* ausgearbeitet worden ist, wird nicht erwähnt. Der Ref.).

Opitz-Berlin.

Zum Wesen der tuberkulösen Erweichung. Von *Walter Pagel.* Klin. Wschr. 1929. S. 1352.

Methode: Einpflanzung käsig-pneumonischen Gewebes aus menschlichen Leichen unter die Haut gesunder und künstlich allergisch gemachter Meerschweinchen. Exzision des Transplantates und der umgebenden Haut und Unterhaut nach 5 bzw. 10 Tagen. Bei normalen Tieren weitgehende Erhaltung des überpflanzten Gewebes, das von Eiter umspült war; mikroskopisch: schmale Randinfiltration mit Leukozyten ohne Tuberkelbazillen, die aber innerhalb der histiozytären Infiltration der Haut und des Unterhautzellgewebes massenhaft zu finden waren. Beim allergischen Tier wurde das Transplantat trocken, geschrumpft, weißlich verfärbt gefunden, mikroskopisch von Leukozyten, besonders einkernigen, durchsetzt, an einzelnen Stellen massenhaft Tuberkelbazillen ohne Leukozyten. Die histiozytäre Reaktion in der Haut fehlte. *Kochmann.*

Zur Frage der Schutzstoffe bei Syphilis. Von *A. Hauptmann* und *A. Gallinek.* Klin. Wschr. 1929. S. 1485.

Im Serum von Kranken mit sekundärer und mit tertiärer Hirnsyphilis wurden spezifische Immunstoffe gefunden. Bei Paralytikern und Gesunden waren sie nicht oder in viel geringeren Mengen vorhanden. *Kochmann.*

Das Guttadiaphot beim kranken Kinde. Von *Ernst Lorenz.* Klin. Wschr. 1929. S. 1574.

Bei unbehandelten Fällen von Lues congenita stimmen Guttadiaphot, Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktion gut überein. Das Guttadiaphot wird aber schon nach wenigen Salvarsaninjektionen in den meisten Fällen negativ. Bei 16 von 166 Säuglingen, bei denen Syphilis mit Sicherheit ausgeschlossen wurde, war das Guttadiaphot positiv. Besonders anämische Kinder haben meist positive Reaktion, ebenso Kinder mit manifester exsudativer Diathese. Doch zeigt das positive Tropfbild des ersten Teststreifens bei diesen Fällen ein anderes Aussehen als bei den unbehandelten Luesfällen. Die Brauchbarkeit des Guttadiaphots ist demnach sehr beschränkt. *Kochmann.*

Dysenteriebazillen im Vaginalsekret junger Mädchen. Von *G. Chaskina-Munder.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei 2 von 24 untersuchten Kindern fanden sich im Vaginalsekret Dysenteriebazillen. *Unshelm.*

I.

(Aus der Säuglings- und Kinderklinik Eisenach.)

Das azetonämische Erbrechen [1] mit besonderer Berücksichtigung seiner Prognose.

Von

Dr. SIEGFRIED WOLFF,
Chefarzt.

Wenn man sich etwas eingehender mit dem recht mystischen Krankheitsbilde des azetonämischen Erbrechens beschäftigt, so fällt einem auf, daß diese Krankheit eigentlich etwas stiefväterlich behandelt worden ist. Außer den 1911 von *Hecker* in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde und 1914 im Archiv für Kinderheilkunde von *Zade* veröffentlichten Monographien, von denen besonders letztere sehr kritisch und ausführlich auf alle interessanten Einzel- und Eigenheiten der Krankheit eingeht, sind keine größeren Bearbeitungen erschienen, die irgendwie neue Gesichtspunkte bringen.

Die Ursache für dieses mangelhafte Interesse mag vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß die Prognose im allgemeinen als absolut gut angesehen wird. Hat doch *Zade* bei seiner fleißigen Arbeit in der gesamten Weltliteratur nur 6 Todesfälle gefunden, die mit Sicherheit auf die Krankheit zurückgeführt werden können. *Hecker* schreibt nur, daß Todesfälle vorkommen, aber sehr selten seien. *Kleinschmidt* im Pfaundler-Schloßmann gibt nur *Zades* Zahlen weiter, und *Finkelstein* und *Meyer* schreiben im Feer (1917) ausdrücklich: „Die Prognose des einzelnen Anfalles ist gut. *Vereinzelte Todesfälle sind vielleicht mit Unrecht hierher gestellt worden.*“ Auch *Brückner* sieht in einer im Juli d. J. erschienenen Arbeit (Med. Kl. Nr. 28) die Krankheit recht harmlos an und bezeichnet die Behandlung als einfach und dankbar.

[1] Nach einem für die Tagung sächs.-thür. Kinderärzte in Leipzig am 16. 11. 1930 bestimmten Vortrage.



Ich glaube, daß wir diese Ansicht von der absolut günstigen Prognose des azetonämischen Erbrechens einer Revision unterziehen müssen; es ist doch recht unangenehm, wenn man auf Grund seiner Erfahrungen und Literaturkenntnisse den Angehörigen eine durchaus gute Prognose stellt, und dann doch der Tod eintritt. Um die Kollegen vor solch peinlichen Enttäuschungen zu bewahren, möchte ich zunächst einmal ausführlich einen jüngst beobachteten Fall beschreiben:

Es handelt sich um ein 9 Jahre 3 Monate altes Mädchen, Ursula K., das am 25. September, abends 11 Uhr, in meine Behandlung trat.

Aus der *Anamnese* ist hervorzuheben, daß der Großvater mütterlicherseits asthmatisch ist, die Großmutter mütterlicherseits an Diabetes leidet. Der Vater ist gesund und entstammt einer gesunden Familie. Die Mutter ist eine kleine und sehr zarte Frau, einziges Kind und so maßlos verwöhnt, daß der eigene Vater es jetzt noch bedauert, sie nicht viel strenger behandelt zu haben. Sie hat ihr eigenes Kind, das auch das einzige blieb, teilweise auch sehr verwöhnt, manchmal aber auch aus geringem Anlaß übermäßig streng behandelt, so daß das Kind dann wehklagend zu den Großeltern lief. Besonders unangenehm waren dem zarten Kind energisch durchgeführte Abhärtungsmaßnahmen, bei denen es kalt abgegossen wurde. Es soll schon stundenlang vorher geschrien haben. Trotzdem wurde von den Eltern auf der Durchführung dieser Prozedur bestanden. Im Anschluß an diese Maßnahmen oder auch an irgendeine Züchtigung soll das Kind dann manchmal hartnäckig gebrochen haben, was die Eltern auf Eigensinn oder Drückebergerei vor den Abgießungen zurückführten.

Das Kind, das am 6. 6. 1921 normal und ausgetragen zur Welt kam, habe ich in den ersten Jahren seines Lebens regelmäßig beobachtet. Es hat als Säugling eine heftige Dyspepsie durchgemacht, sich aber sonst sehr gut entwickelt. Dann verlor ich es aus den Augen und habe es erst vor einem Jahre wieder vorgestellt bekommen. Es litt damals im August 1929 an Appetitlosigkeit, war zart und machte auch einen nervösen Eindruck. Dann erkrankte es im Januar und Februar d. J. an einer normal verlaufenden Skarlatina. Das im Beginn vorhandene sehr heftige Erbrechen führte ich auf die Skarlatina — wohl mit Recht — zurück. Im wiederholt während dieser Erkrankung untersuchten Urin fand sich nichts Abnormes. Im Juni wurde ich dann konsultiert, weil das Kind beim Einschlafen schwerste Angstzustände hatte; es schlief nur ein, wenn die Eltern im Zimmer, mindestens aber in der Wohnung waren; sonst lief es schreiend umher. Nach einer Brom-Noktal-Kur und täglichen Brom-Baldrianbädern[1]) heilte diese Psychose rasch aus. Im Juni machte das Kind eine fieberhafte Grippe durch, und am 4. September wurde ein Rezept gegen Kopfschmerzen von mir geholt. Nachträglich geben die Eltern an, daß das Kind periodenweise fürchterlich erbrochen hätte. Auch im Juli bei der Grippe wäre das der Fall gewesen, und sie hätten nur nichts gesagt, weil es sofort bei meinem Erscheinen aufgehört hätte. Sie hätten das damals auf die verordneten Pulver (Phenazet mit Koff.) zurückgeführt, die sie auch am 4. September wegen des Erbrechens geholt hätten, das danach aufgehört hätte. Sie hätten mich wegen des Erbrechens nicht geholt,

[1]) Novopin-Bro-Val-Bäder.



weil es doch vielleicht bei meinem Erscheinen aufgehört hätte und sie sich nicht blamieren wollten. Schon aus diesen Äußerungen geht die Eigenart der Eltern hervor. Andererseits haben sie die nervöse Komponente des Erbrechens — *Pfaundler* nennt das azetonämische Erbrechen einen recht charakteristischen Repräsentanten der halb neuropathisch, halb stoffwechselpathologisch erscheinenden Zeichen — richtig erkannt, indem sie das Kind bei Auftreten des Erbrechens ermahnten, sich doch genau so zu beherrschen, wie wenn ich käme. Von alledem habe ich aber erst später gehört. Nur, daß das Kind öfter an Kopfschmerzen litt, wurde mir auch während des Scharlachs und später mitgeteilt.

Zuletzt erkrankte das Kind am Dienstag, den 23. September d. J., abends, mit leichter Temperatursteigerung und heftigem Erbrechen. Am 24. wurde, nachdem das Kind die ganze Nacht unaufhörlich gewürgt und gebrochen hatte, ein Arzt geholt, der Belladonnazäpfchen und Kokainmedizin sowie Diät verschrieb. Das Erbrechen hielt aber ununterbrochen an, worauf die Eltern mit dem brechenden Kind am 25. zu einem Kurpfuscher in die Nachbarschaft fuhren, der keine Diagnose stellte, aber erklärte, daß das Kind stürbe. Darauf wurde ich abends um 11 Uhr geholt. Ich fand das Kind blaß und verfallen, alle 3 bis 5 Minuten würgend und große Mengen kaffeesatzartiger Flüssigkeit erbrechend, vor. Die Zunge war feucht und stark belegt, aus dem Mund kam starker Azetongeruch. Rachen, Herz und Lungen o. B. Der Leib war kahnförmig eingesunken, aber überall weich, nirgends druckempfindlich, und überall gut eindrückbar. Nervensystem o. B. Ich stellte die Diagnose auf azetonäm. Erbrechen und ordnete, da das Kind moribund aussah, die Überführung in die Klinik an. Ich gebe nun die weiteren Daten kurz in Form der Krankengeschichte:

26. 9. 1930. 1 Uhr. Durch Katheter werden 50 ccm Urin entleert. Alb. + $^1/_2$‰ Sach. —, Azeton + Indikan —, Subkutan 200,0 5% Traubenzuckerlösung und 0,0005 Bellafolin. Da das Erbrechen ohne jede Nahrungsaufnahme alle paar Minuten sich wiederholt,

2^h Magenspülung, die auch kaffeesatzartige Flüssigkeit entleert. Blutprobe im Erbrochenen +++. Die Mutter ist nicht zu bewegen, das Kind zu verlassen. Das Erbrechen dauert auch nach der Magenspülung an. Daher

2.30^h 0,5 Pantoponlösung subkut. Danach etwas Schlaf, aber noch stündlich Erbrechen.

10^h. Reflexe lebhaft. Augenhintergrund normal. Kernig, Brudzinski, Babinski, Dermographismus —. Magensaft: Blut +++, Frei HCl —. Gesamtac. 27. Im selbstentl. Stuhl +, Wurmeier —. Blutzucker 120 mg-%. Reststickstoff 39,2 mg. Im Urin granul. u. hyal. Zylinder. Blut: Hgb. 82%. Erythrozyten 5860000, Leukozyten 28600. Blutbild: Stab. 25, Seg. 60, Ly. 3, Mo. 10, Myel. 2.

13^h. Urin 60 ccm, Alb. 1,5‰, Azeton ++. Erbrechen stündlich, obwohl das Kind nichts zu sich nimmt; selbst Eisstückchen werden erbrochen. Rektal 1—2stündlich 50,0, 20% Traubenzuckerlösung werden behalten.

16^h. Intrakutan 0,4 Glukosequaddel 5,5% aufgesaugt nach 1$^3/_4$ Stunden; 0,4 NaCl-Quaddel aufgesaugt nach 1$^1/_2$ Stunden.

19^h. Erbrechen allerdings ohne Blut dauert an. Große Unruhe. Puls gut. *Lumbalpunktion:* Druck 200 mm, Abgelassen 20 ccm, Pandy —, Nonne-Apelt —, Nißl 0,02, Zellen 3. Intravenöse Infusion von 200,0 10% Traubenzuckerlösung. Kind sieht etwas frischer aus, bricht weiter. Leib weich.

23h. 0,5 Pantoponlösung + 0,3 1°/₀₀ Atropinlösung subkut. Bricht nachts weiter und ist sehr unruhig.

27. 9. 1h. Urin spontan entleert. 250,0 Alb. + Eßbach 0,5°/₀₀, Azeton-Gallenfarbst. Spur. Bricht weiter. *Im Erbrochenen auch Galle.*

8h. Sehr schlechtes Aussehen. Leib nach dem Brechen, das etwa in stündlichen Pausen erfolgt, etwas druckempfindlich. Beim Palpieren gleich nach dem Erbrechen klagt das Kind, daß es infolge des Druckes wieder brechen müßte. Herz und Lungen o. B. Temp., die gestern leicht erhöht war, heute normal. Blutdruck 75—90.

9h. Augenhintergrund normal, ebenso Reflexe. Bekommt weiter stündlich 50,0 20% Traubenzuckerlösung rektal, die behalten werden. 1 Nautisanzäpfchen. Leukozyten 17000. Blutsenkung: 1 Std. / 2 Std.

(Westergreen) 40 / 68

10h. Intravenös 200,0 10% Traubenzuckerlösung. Verlangt Weintrauben, die aber ebensowenig behalten werden wie der Saft. Wenn nur die Traube in die Nähe der Lippen gebracht wird, erfolgt unter furchtbarem Würgen Erbrechen. Stuhlgang ein wenig spontan entleert. Urin: Azeton + Alb. ½°/₀₀.

14h. Konsil. mit Prof. Goebel. Zustand unverändert. Zerebrum und Meningen frei, Brust und Bauchorg. o. B. Dg.: Azetonäm. Erbrechen bleibt. Ther.: Mutter muß weg.

17h. Nachdem sich die Mutter entfernt hat, hört das Erbrechen fast schlagartig auf. *Nur hin und wieder leichtes Würgen.* Man hat dem Kind gesagt, daß die Mutter erst wiederkommen könne, wenn das Erbrechen ganz aufgehört hätte. Es verlangt zu trinken und trinkt in der Nacht eine ganze Menge Tee, Kaffee und Zitronenlimonade, bekommt außerdem regelmäßig Traubenzuckerklysmen. Es fühlt sich nachts über wohl, schläft auch gut und ruhig. Puls gut.

28. 9. 8h. *Unter Temperaturanstieg auf 39,2°* schwerster Kollaps. Kind ist vollkommen bei sich, aber absolut pulslos. Herz flattert, ca. 160—180 Schläge. Ephedralin, Lobelin, Digalen und Kardiazol völlig ohne Einfluß. Da die Venen kollabiert sind, wird die r. Kubitalvene freigelegt und 400,0 10% Traubenzuckerlösung infundiert. Danach wird der Puls wieder fühlbar und kräftiger und das Kind munterer. Im Laufe des Vormittags etwas dünner Stuhl entleert und vereinzeltes Würgen. Urin: Alb. + 4°/₀₀. Azeton ++.

12h. Mit kurzem, rasch vorübergehendem Krampfanfall beginnt der Puls wieder schlechter zu werden, und trotz dauernd angewandter Herzmittel, Sauerstoff und Bluttransfusion von 150,0 Blut erfolgt

16.30h mit erneutem Krampfanfall Exitus an Herzschwäche. Lungen bis zuletzt frei, Leib weich.

Ich habe Anamnese und Krankengeschichte meines Falles absichtlich so ausführlich gebracht, weil nur dadurch eine Verwendung desselben bei späteren Bearbeitungen möglich ist.

Bezüglich der Anamnese bietet der Fall ja nichts Besonderes. Es handelt sich um ein psychisch labiles und belastetes fehlerzogenes Kind einer fehlerzogenen Mutter. Bei diesem Kind tritt im Anschluß an Gemütsbewegungen und unzweckmäßige Abhärtungsmaßnahmen — schon *Zade* weist darauf hin — häufig heftigstes Erbrechen ein, das man nach dem End-

verlauf zweifellos als azetonämisches Erbrechen deuten kann. Während aber *Zade* hervorhebt, daß das Erbrechen meist mit Sinken der Körpertemperatur einhergeht, hat es in unserem Fall stets, auch beim letzten Anfall, mit leichtem Fieber begonnen. Das weist auf einen Infekt als auslösendes Moment hin. Dafür spricht auch der Blutstatus, der eine starke Leukozytose, Linksverschiebung und Lymphopenie ergab. *Heckers* Beobachtungen einer regelmäßigen Lymphozytose und seine daraus hergeleiteten Schlußfolgerungen können wir also *nicht* bestätigen.

Bedeutungsvoll ist in unserem Fall, daß die Azetonprobe, trotzdem das Kind bei Aufnahme in der Klinik bereits 48 Stunden vollständig gehungert hatte, nicht übermäßig stark positiv war. Aber es sind ja auch sichere Fälle von azetonämischem Erbrechen ohne Azetonurie beschrieben.

Auffallend ist ferner die erhebliche, in der Literatur selten erwähnte Albuminurie, die zuletzt ganz besonders steigt.

Es fällt weiter auf, daß die Zufuhr erheblicher Mengen von Traubenzucker den Zustand nicht sofort heilt. In einem von mir beobachteten Fall von heftigstem Blutbrechen bei beginnendem Coma diabet., der genau das Spiegelbild des eben beschriebenen Falles war nur mit dem Unterschied, daß da ein Diabetes gravis vorlag, hörte das Erbrechen prompt und dauernd auf die Traubenzuckerinfusion auf. Damals nahm ich an, daß das Erbrechen durch das Azeton hervorgerufen worden war. Die Beobachtungen dieses Falles scheinen zu beweisen, daß das Azeton *nicht* die Ursache des Erbrechens ist. Von Insulin, das neuerdings bei azetonämischem Erbrechen empfohlen wird, wurde wegen des normalen Blutzuckergehaltes abgesehen.

Die nervöse Komponente des Zustandes geht daraus hervor, daß das Erbrechen fast schlagartig aufhört, als die Mutter sich entfernt, nachdem der große Onkel Doktor aus Halle gesagt hat, daß sie dann gesund werden wird.

Als ganz besonders wichtig und bedeutungsvoll möchte ich aber das Ende hervorheben:

Das Erbrechen hat aufgehört; das Kind trinkt reichlich; man glaubt, am Ziel zu sein. Da kommt nach der gut durchschlafenen Nacht unter Temperaturanstieg auf 39,2° ein schwerster Kollaps, der zunächst durch eine reichliche intravenöse Traubenzuckerinfusion sich beheben läßt. Nach wenigen Stunden tritt unter Krämpfen ein erneuter Kollaps auf, dem das Kind dann unrettbar erliegt.

Die Todesursache war also nicht das Erbrechen, sondern die schwerste Herzschwäche nach Aufhören des Erbrechens.

Worauf diese zurückzuführen war, nachdem das Erbrechen aufgehört hatte, weshalb Temperatur und Eiweißgehalt plötzlich stiegen und zum tödlichen Ende führten, ist unklar, und dieses Ende entspricht auch nicht dem bei dieser Krankheit üblichen, bei der der Exitus am unstillbaren Erbrechen eintritt.

Ich möchte ganz kurz über einen solchen Fall berichten, der auch in unserer Klinik lag, aber nicht von mir behandelt wurde:

Marie B., 6 Jahre alt, wurde am 13. Juli wegen Bronchiektasie und Erbrechen in die Klinik eingeliefert. Das Kind erbrach am 13., wo es nur Tee bekam, einmal sehr heftig, am 14. bei Haferschleim 3mal, und am 15. wieder bei Haferschleim 2mal. Dann gedieh es ausgezeichnet ganz genau 4 Wochen, nahm von 15600 auf 17200 g zu und fühlte sich wohl, sollte entlassen werden. Da begann es am 11. August einmal heftig und ohne Grund zu erbrechen und zu fiebern. Es wurde sofort auf Tee gesetzt, brach am nächsten Tag 2mal, am 13. August 7mal, am 14. August 12mal mit Blut, am 15. August 33mal mit Blut und starb nach nochmals dreimaligem Blutbrechen am 16. August, nachts 2 Uhr. In diesem Falle sind leider nicht alle Untersuchungen ausgeführt worden. An der Diagnose selbst kann aber kein Zweifel sein, da das Kind dauernd nach allen Richtungen hin von mehreren Kollegen untersucht worden ist. Die Lungen waren bis zuletzt — bis auf die Bronchiektasien — frei, die Herztöne waren rein, in den letzten beiden Tagen bis 170—190 Schläge in der Minute beschleunigt. Der täglich mehrmals vom Chirurgen auf Appendicitis und Ileus untersuchte Leib war bis zuletzt weich und nirgends druckempfindlich; Stuhlgang täglich spontan; Zerebrum und Meningen frei; Augenhintergrund frei; Bewußtsein bis zuletzt erhalten. Die Therapie bestand durchaus zweckmäßig in Magenspülungen, Traubenzucker- und Kochsalzinfusionen, Bellafolin und Exzitantien. Trotzdem konnte auch hier der Exitus nicht aufgehalten werden, der bei vollem Bewußtsein eintrat.

Wir sehen also aus diesen beiden Fällen, daß die Prognose des azetonämischen Erbrechens durchaus nicht so gut ist, wie allgemein angenommen wird. Vielleicht kann man aus der steigenden Temperatur auf eine ungünstige Prognose schließen. Mir scheint das aus meinen beiden Fällen hervorzugehen und auch aus einem weiteren Fall, auf den ich *nachdrücklich* hinweisen möchte, den *Curschmann* (Archiv für Verdauungskrankheiten, Bd. 47, 1930, H. 5/6) beschrieben hat, und der ein Spiegelbild meines ersten Falles darstellt.

Es handelt sich um einen 5jährigen Knaben, der im Januar 1928 und November 1929 schwere typische Zustände von azeton. Erbrechen durchmachte, deren erster ihn dem Tode nahebrachte. Der erste Anfall wurde prompt innerhalb eines Tages durch Zuckerinfusionen und Insulin und wegen der Kreislaufschwäche Injektionen von Herzmitteln geheilt. Beim 2. Anfall genügten Insulin und Kardiaka allein, um gleichzeitig mit dem Ausbruch der Morbillen den Stat. acetonaem. zu beenden. Der 3. Anfall begann am 22. Februar 1930 und machte insofern einen leichten Eindruck, als *Erbrechen und*

Ketonurie am 3. Tage nachließen und am 4. Tage *ganz schwanden. Dafür trat unter Fieber von 39° am 3. Tage eine sich rapide steigernde Kreislaufschwäche* ein, der der Pat. trotz aller Herz- und Vasomotorenmittel bei vollem Bewußtsein erlag.

Also auch hier genau das Bild wie bei meinem Falle: *unter Fieberanstieg Exitus an Herzschwäche, nachdem man bereits die Krankheit überwunden zu haben glaubt.* Auch im *Curschmann*schen Fall betrug der Eiweißgehalt des Urins genau wie in unserem Fall zuletzt 4‰. Auch bei ihm bestand Leukozytose und Lymphopenie und starke Linksverschiebung, und zwar so, daß die gefundenen Werte fast genau übereinstimmen. Unterscheiden tun sich die beiden Fälle nur dadurch, daß der *Curschmann*sche Fall bis zuletzt bei Bewußtsein war, wie der 2. von mir angeführte Fall, während mein Fall bei Beginn und auch während des 2. zum Exitus führenden Kollapses 2 kurze Krampfanfälle hatte.

Wir haben also 3 Todesfälle an azetonämischem Erbrechen kennengelernt und glauben, auf Grund dieser Tatsache vor der allgemein üblichen optimistischen Prognosestellung bei dieser Krankheit warnen zu sollen.

Curschmann hält das azetonämische Erbrechen für nahe verwandt mit der abdominalen Migräne — auch *Zade* weist schon auf diesen Zusammenhang hin. Und da *Curschmann* die Migräne in vielen Fällen für eine anaphylaktogene Reaktion hält, so meint er, daß es auch beim azetonämischen Erbrechen unser Bestreben sein müsse, das oder die auslösenden Allergene zu finden, um dann durch Desensibilisierung mittels der spezifischen Allergene weiter zu kommen als bisher. Daß dies dringend notwendig ist, beweisen die 3 innerhalb 1 Jahres erfolgten Todesfälle.

Nachtrag.

Auf der Tagung der sächsisch-thüringischen Kinderärzte in Leipzig am 16. November 1930 führte *Goebel* einen weiteren, tödlich verlaufenen Fall von azetonämischem Erbrechen an, den er kurz nach dem Konsil bei meinem 1. Fall (Duplizität der Ereignisse!) erlebt hatte. *Auch dieser Fall genau wie mein 1. und der Curschmannsche Fall ist dadurch ausgezeichnet, daß zu einer Zeit, wo die Schwere der Krankheit bereits überwunden scheint, wo insbesondere das Erbrechen ganz aufgehört hat, unter Fieberanstieg unaufhaltsamer Kollaps auftritt.*

Ich führe den Fall, für dessen Überlassung ich Herrn Prof. *Goebel* sehr dankbar bin, weil er meine Arbeit vervollständigt, im folgenden an:

Gudrun G., 1¾ Jahre alt. Schon vor einigen Monaten einmal leichtere Brechperiode. Am 27. Oktober, vormittags, erkrankt mit Erbrechen, das Spuren frischen Blutes enthielt. Seitdem keine Stuhlentleerungen mehr. Jeder Versuch der Nahrungszufuhr, auch von Flüssigkeiten, wurden mit Erbrechen beantwortet. Am 29. Oktober, abends um 7 Uhr, Konsilium: Starker Azetongeruch, mäßige Wasserverarmung. Freies Sensorium, Nervensystem frei. Abd. o. B. Urin: Azeton +++, Azetessigsäure ++, Zucker negativ, Eiweiß (+), Sediment: einige Leukozyten. Sofort Verlegung in die Klinik. Verzicht auf jede Zufuhr per os. Statt dessen 10% Traubenzuckerlösung rektal, von der in den nächsten 20 Stunden über 600 ccm aufgenommen werden. Am Nachmittag des 30. gelingt bereits die Verabreichung von Zuckerwasser per os. Apfelbrei wird mit Appetit gegessen, nicht erbrochen. Das Kind scheint über den Berg zu sein. Abends um 10 Uhr 39°, kleiner weicher Puls, Erbrechen schwarzbrauner Massen. Nachdem der Kollaps vorübergehend behoben war, gegen Mitternacht Temp. 41,4°, allgemeine Krämpfe, vollkommene Bewußtlosigkeit. ½3 Uhr neue Krämpfe, unaufhaltsamer Kollaps. 3 Uhr Exitus. Sektion verweigert.

Ob auch in diesen besonderen und besonders schwierigen Fällen die neuerdings von *Finkelstein* empfohlene und von *Bessau* auf der obigen Tagung so warm befürwortete Behandlung mit subkutanen Injektionen von Luminalnatrium lebensrettend wirken kann, müssen erst weitere Beobachtungen lehren. Rein theoretisch kann man sich das insofern nicht denken, als diese Injektionen ja nur das Erbrechen prompt kupieren sollen. Das Erbrechen war aber in den 3 angeführten Fällen beseitigt, als die tödliche Wendung eintrat. (Anders lag die Sache bei meinem 2. Fall, in dem das Kind ja direkt am Erbrechen starb.)

Andererseits könnte man sich ja natürlich vorstellen, daß, wenn es gelingt, das Erbrechen in den ersten Stunden zu kupieren, der ganze Kreislaufapparat nicht so geschädigt würde, daß irgendein kleiner Infekt oder Zwischenfall ihn zum Versagen bringt. Genau so, wie ich mir gesagt habe, daß, wenn die Mutter meines 1. Falles sofort meinem Rat gefolgt wäre und sich vom Kinde getrennt hätte, das Erbrechen sicher früher sistiert und dem Kreislauf nicht irreparablen Schaden zugefügt hätte.

Es wäre, wie all diese Fälle beweisen und wie ich bereits eingangs erwähnte, sehr wichtig, daß die Beschäftigung mit dieser Krankheit intensiver aufgenommen wird und möglichst viel einwandfrei beobachtete Fälle veröffentlicht werden.

Goebel macht mich dankenswerterweise noch auf 2 Publikationen aus Südamerika aufmerksam, wo der Zustand eine geradezu katastrophale Prognose hat. Beide Arbeiten sind im

Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk., Bd. 18, 1925 bzw. Bd. 20, 1927, ausführlich referiert.

In der einen berichtet *Umana* aus Bogota, der Hauptstadt von Kolumbien, über diese Fälle, die eine Mortalität von 57%! haben sollen, und in der zweiten *Orrico* aus Cordoba (Argentinien) über schwere und tödliche epidemisch auftretende Formen des periodischen Erbrechens mit Azetonämie mit 42 Todesfällen.

Ich glaube aber nicht, daß diese Fälle tatsächlich mit dem Krankheitsbilde des azetonämischen Erbrechens, das wir kennen, identisch sind, möchte mich vielmehr der Ansicht des einen Referenten, *Aschenheim*, anschließen, der die Zustände eher für besondere Formen von Intoxikation hält.

Das gleiche dürfte auch für zwei andere Berichte über epidemisches Auftreten von azetonämischem Erbrechen gelten.

In dem einen berichtet *Sáinz de los Terreros*[1]) über ein gelegentlich einer Grippeepidemie beobachtetes gehäuftes Auftreten von Azetonämie, in der anderen Arbeit *E. Koehn*[2]) über dieselben Beobachtungen.

Ich nehme an, daß diese Fälle eher als *schweres Erbrechen mit Azetonausscheidung* zu deuten sind, wie man sie bei allen möglichen schweren Erkrankungen im Kindesalter, besonders auch bei Grippe nicht so selten sieht, die man aber *scharf von dem azetonämischen Erbrechen trennen muß*, wenn nicht eine der Forschung schädliche Verwirrung eintreten soll. *Zum azetonämischen Erbrechen gehört die Periodizität*, und *Koehn* hebt selbst hervor, daß seine Fälle von dem typischen Bilde insofern abwichen, als *bei keinem* von ihnen eine Periodizität mit Sicherheit anzunehmen war, daß vielmehr die Eltern die Frage nach früheren ähnlichen Ereignissen verneinten.

Als einzigen Beweis für die Diagnose führt *Koehn* den unmittelbaren Erfolg der in Kohlehydratzufuhr bestehenden Behandlung an; ich möchte diesen Beweis nicht für stichhaltig anerkennen. Denn wenn man seine Krankengeschichten studiert, so ergibt sich, daß heftigstes Erbrechen mit Azetonausscheidung behandelt wurde mit kleinsten Mengen eisgekühlter Buttermilch mit 10% Nährzucker oder 6% Gelatinewasser-Nährzuckerlösung, eventuell auch Traubenzuckereinläufen. Mit dieser Therapie heilt doch aber auch jede Dyspepsie, und schließlich ist die im Volke übliche und auch von vielen Ärzte-

[1]) Epidemische Azidosis bei Kindern? Arch. españ. Pediatr. 13. 449 bis 453 (1929).

[2]) Über gehäuftes Auftreten von azetonäm. Erbr. gelegentlich eines grassierenden Infektes. D. med. Wschr. 1929. Nr. 40.

generationen verordnete Darreichung von Haferschleim bei Erbrechen und Durchfall auch nichts anderes als Kohlehydratzufuhr, die selbstverständlich, wenn das Erbrechen aufhört, auch Azetongeruch und Azetonurie sofort schwinden läßt.

Außerdem gibt *Koehn* in zwei seiner vier angeführten Krankengeschichten ausdrücklich das Vorhandensein dünner, schlechter Stühle an; auch das gehört nicht zum Krankheitsbild des azetonämischen Erbrechens, bei dem im Gegenteil fast stets Obstipation vorhanden ist.

Ich möchte nun noch, vom eigentlichen Thema abweichend, erwähnen, daß jüngst eine ausführliche Arbeit über periodisches Erbrechen und Ketonämie bei Kindern von *Salomonsen*[1]) erschienen ist. Seine Resultate stimmen aber nicht in allem mit unseren Beobachtungen überein. So berichtet *Salomonsen,* daß Hunger bei Kindern Hypoglykämie und Hyperazetonämie bewirkt, während in unserem Fall der Blutzucker normal, im *Curschmann*schen Fall sogar Hyperglykämie vorhanden war; ohne eine solche wären ja die Insulininjektionen nicht angebracht, bei Hypoglykämie sogar kontraindiziert gewesen. Interessant sind in seiner Arbeit die Beziehungen zwischen Blutzucker, Azeton und Fettzufuhr, die eine Bildung von Kohlehydrat aus Fett zu beweisen scheinen. Für die Therapie des azetonämischen Erbrechens spielt das allerdings keine Rolle, weil bei dem unstillbaren Erbrechen eine Fettzufuhr unmöglich ist. Daß die an azetonämischem Erbrechen leidenden Kinder in der anfallsfreien Zeit Fett normal ausnutzen, können auch wir bestätigen. Unsere beiden Kinder haben in ihren gesunden Tagen alle Speisen, auch die fetten, gut vertragen und sich gut entwickelt. Bei der Mastkur des zweiten hier verstorbenen, oben erwähnten Kindes ist reichlichst Butter verwendet worden mit bestem Resultat.

Wichtig ist die Beobachtung von *S.*, daß Fieber in der anfallsfreien Zeit eine erhöhte Ketonkörperausscheidung bewirkt, aber keine besonders pathologische Empfindlichkeit des Stoffwechsels. Aber hiergegen ist einzuwenden, daß Azetonurie nach *Langstein* und *Meyer* auch bei gesunden, d. h. nicht an azetonämischem Erbrechen leidenden Kindern bei Infekten beliebiger Art, also Fieber vorkommt. Außerdem haben unsere und der *Curschmann*sche Fall mit Fieber begonnen, und die Katastrophe

[1]) Period. Erbrechen und Ketonämie bei Kindern. Untersuchungen über die Wirkung von Kohlehydratkarenz und Fettzufuhr bei gesunden Kindern und solchen, die an period. Erbrechen und Ketonämie leiden. Acta paediatr. (Stockh.). Bd. 9. Supplem. 1.



in diesen Fällen und auch im *Goebel*schen Fall muß man direkt mit dem — vielleicht infolge eines neuen Infektes — auftretenden Fieber in Verbindung bringen, das den labilen Stoffwechsel dieser Kinder ganz aus dem Gleichgewicht brachte. Den azetonämischen Anfall als *rein* nervös bedingte Krise aufzufassen, möchten wir doch im Hinblick auf die Todesfälle ablehnen, ohne die nervöse Komponente, die wir ja oben erwähnten, zu verkennen.

Wenn wir nun sagen müssen, daß die Untersuchungen von *Salomonsen* uns in der Erkenntnis dieser eigenartigen Erkrankung nicht weitergebracht haben, wenn wir sogar erkennen, daß durch seine Beobachtungen, daß in der anfallsfreien Periode bei den Kindern mit azetonämischen Erbrechen keinerlei Symptome eines pathologischen Stoffwechsels nachweisbar sind, unsere bisherigen Maßnahmen, in der anfallsfreien Periode prophylaktisch reichlich Kohlehydrate zuzuführen, überflüssig sind, so finden wir vielleicht eine Erklärung für die von uns angeführten Todesfälle in den von der Czernyschen Schule letzthin veröffentlichten Stoffwechseluntersuchungen über den Kreislaufschock. Aus diesen Arbeiten geht einmal hervor, daß der Schock bei ernährungsgestörten Kindern *leichter eintritt* und *schwerer verläuft* als bei Kindern in gutem Ernährungszustand, und auch experimentell haben die Autoren[1]) einwandfrei bewiesen, daß bei Hunger- und Dursttieren der Schock einen schwereren Verlauf nimmt als bei den normal ernährten gesunden Kontrollen.

Unser Fall U. K. und auch *Curschmanns* und *Goebels* Fall lassen sich hierdurch einwandfrei erklären: es handelte sich um Kinder, die tagelang in schwerster Weise gehungert und gedurstet hatten. Bei diesen Kindern rief der am Fieber erkennbare Infekt den rasch tödlich verlaufenden Kreislaufschock hervor. Der Schock trat leichter ein — denn es ist kaum anzunehmen, daß eines dieser Kinder unter normalen Verhältnissen bei Auftreten von etwa 39° Fieber gleich einen Schock bekommen hätte —, und er verlief schwerer — denn keines dieser Kinder wäre unter normalen Verhältnissen, d. h. wenn nicht die schwere Hunger- und Durstperiode vorangegangen wäre, an diesem Schock unrettbar zugrunde gegangen. —

Die Autoren fanden ferner bei ihren Experimenten, daß im Kreislaufschock *die Resorption vom Darm aus gestört* ist

[1]) *Schiff, Eliasberg* und *Mazzeo:* Stoffwechselunters. über den Kreislaufschock. 1. Blutzuckerregulation und Insulinwirkung. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 128. 1930.

und, was für unsere Frage besonders bedeutsam ist, daß *im Schock auch eine Störung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels* vorliegt, was daraus hervorgeht, „daß die für die Kohlehydratverwertung im Organismus so wichtige Insulinwirkung — bei intravenös verabfolgtem Insulin! — im akuten Schock ausbleibt und erst in Erscheinung tritt, wenn der Schock abklingt.

Mit diesen Befunden läßt sich nun der so seltsam gleichmäßige tödliche Verlauf der drei angeführten Fälle zwanglos erklären, während diese Fälle andererseits die Richtigkeit der experimentellen Befunde beweisen:

Infolge des azetonämischen Erbrechens kommt es zu einem schwersten Hunger- und Durstzustand. In dem Augenblick, in dem dieser überwunden werden könnte, führt ein fieberhafter Infekt oder — vorsichtiger ausgedrückt — führt *Fieber, das sonst im gesunden Zustand ganz harmlos gewesen wäre, eben infolge des Hunger- und Durstzustandes zu einem schweren Kreislaufschock. Infolge dieses Schocks ist die Resorption vom Darm aus gestört,* so daß die dann schon aufgenommene und nicht mehr erbrochene Nahrung nicht resorbiert wird; *infolge dieses Schocks wird auch der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel, der vielleicht eben wieder ins Gleichgewicht kommen sollte, gestört. Durch die Resorptionsstörung und Störung des Kohlehydratstoffwechsels wird der Hunger- und Durstzustand verschlimmert* — auch intravenöse Traubenzucker- und Insulinzufuhr würden wertlos sein —, *dadurch steigert das Fieber die Schockwirkung, die wiederum die Resorption und den Kohlehydratstoffwechsel verschlechtert. Damit ist ein Circulus vitiosus gegeben, der unrettbar zum Tode führen muß.*

Weitere Beobachtungen müssen lehren, ob diese Überlegungen richtig sind. Mir scheinen sie zu stimmen, und auch der ganze Eindruck, den man vom Beginn des Fiebers an bei U. K. hatte, war der, daß ein besonders schwerer Schock den Kreislauf aus dem Gleichgewicht gebracht hatte, und daß dieser Schock durch irgend etwas unterhalten und von Stunde zu Stunde verstärkt wurde. Und der *Curschmann*sche und *Goebel*sche Bericht scheinen dasselbe zu ergeben.

Damit würde sich als Wichtigstes für die Behandlung des azetonämischen Erbrechens die möglichste Abkürzung desselben — vielleicht mit Hilfe von Luminalinjektionen — zur Vermeidung des schocksteigernden Hunger- und Durstzustandes und dann mit ganz besonderer Sorgfalt zu erstrebende Verhütung auch des kleinsten Infektes ergeben.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik und aus der Universitäts-Augenklinik zu Breslau [Dir. Prof. Dr. *Stolte* und Geheimrat Prof. Dr. A. *Bielschowsky*].)

Zur Ätiologie der verschiedenen Enzephalitisformen im Kindesalter.

Von

H. KNAUER und P. A. JAENSCH.

(Hierzu Tafel II.)

Im Winter 1916/17 beobachtete *v. Economo* eine Reihe von Patienten mit eigenartigen zerebralen Symptomen, die zum Teil mit Schlafsucht und Augenmuskelstörungen gepaart waren. Er erkannte, daß es sich hierbei um eine — höchstwahrscheinlich infektiöse — Gehirnerkrankung handelte und bezeichnete das Krankheitsbild nach dem Hauptsymptom, der Schlafsucht, als Encephalitis lethargica. Etwa gleichzeitig wurden auch in anderen Ländern — in Frankreich von *Cruchet* — ähnliche Erkrankungsfälle beschrieben. *Von Economo* bemerkte bereits in seiner ersten Veröffentlichung, daß auch in früheren Zeiten ähnliche Erkrankungen zu verzeichnen waren; er erinnerte sich noch aus seiner Kindheit an eine als Nona bezeichnete Gehirnerkrankung, die in den neunziger Jahren in Italien und Südösterreich gehäuft auftrat. Wenn auch in der Zwischenzeit vereinzelt Erkrankungsfälle von Enzephalitis beobachtet wurden, so war deren Zahl doch so gering, daß die Enzephalitis als wichtige Krankheitsform der Mehrzahl der Ärzte unbekannt war. Interessant ist, daß etwa gleichzeitig mit dem Ansteigen der Enzephalitiskurve auch andere Infektionskrankheiten, insbesondere die Grippe, gehäuft aufzutreten pflegen. So bestand um die Wende der neunziger Jahre eine schwere Grippeepidemie, und gleichzeitig fällt der Gipfel der Enzephalitis mit dem Höhepunkt der Grippe beinahe zusammen. Nach dem Jahre 1923 nimmt die Zahl der Enzephalitiserkrankungen ab, dagegen beobachten wir seither das Auftreten sporadischer Enzephalitisfälle im Gefolge verschiedenartigster Infektionskrankheiten (*Boenheim, Lust, Reimold, Zappert* u. a.).

Seit dem Jahre 1916 ist zur Klärung der Enzephalitisfrage ungeheuer viel getan worden. Die kürzlich erschienenen Monographien von *v. Economo* und *Stern* vermitteln uns ein anschauliches Bild über all das, was bisher erreicht worden ist. Da die akuten Infektionskrankheiten mit besonderer Vorliebe im Kindesalter aufzutreten pflegen, ist es nicht verwunderlich, daß sich insbesondere Pädiater mit dem Problem der postinfektiösen Enzephalitis befaßt haben. Die Tatsache, daß wir das gehäufte Auftreten von echter Enzephalitis sowie postinfektiösen Enzephalitiden besonders bei jungen Kindern feststellen, wundert uns gar nicht (Enzephalitisbereitschaft *Zapperts*). Wissen wir doch, daß mit dem zunehmenden Alter die Immunität gegenüber Infektionen stetig steigt. *Friedemann* und *Deicher* haben dieses an Hand von Diphtheriestatistiken anschaulich nachgewiesen. Sie sind der Ansicht, daß die Antitoxinbildung nicht nur eine Folge von Toxinzufuhr sei, sondern daß sie gewissermaßen eine physiologische Reifeerscheinung darstelle. Hieraus wird es verständlich, daß ein leichter Schnupfen bei einer schwachen Frühgeburt tötlich verlaufen kann; so erst verstehen wir den schweren, zum Teil septischen Verlauf verschiedener Infekte, z. B. von Affektionen des Respirationstraktes im Säuglingsalter. Diese Erkenntnis erklärt uns fernerhin das gehäufte Auftreten von Enzephalitis im Anschluß an die Vakzination, die für eine große Anzahl von Säuglingen die erste, ernstere Infektion darstellt. Mit dem klinischen Bild der Enzephalitis bei den einzelnen Infektionen beschäftigt sich eine Studie von *Reimold* und *Schädrich* aus der Breslauer Klinik, die gesamte Literatur über diese Fragen bis zum Jahre 1929 ist in der in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde erschienenen Monographie von *Eckstein* zusammengefaßt. Der größte Teil der Arbeiten liegt auf rein klinischem bzw. pathologisch-anatomischem Gebiet; unser Wissen über die verschiedenen Formen der Enzephalitis ist hierdurch enorm bereichert worden. In der Frage der Ätiologie sind wir jedoch nur wenig weiter gekommen. Hierdurch erklärt sich das Interesse, das diesem Problem besonders in den letzten Jahren von verschiedenster Seite entgegengebracht wird; ein anschauliches Bild über den Stand der Forschung gibt uns der letzte Bericht der Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte in Würzburg vom September 1929; gleichzeitig ersehen wir aus ihm aber, wieweit die Anschauungen über die Ätiologie der Enzephalitis auch heute noch auseinandergehen.

Am meisten interessiert heute die Frage, ob die Enzephalitis lethargica — bzw. epidemica, wie sie von anderer Seite genannt wird — in ursächlichem Zusammenhang mit den postinfektiösen Enzephalitisformen steht. Wir haben die Absicht, in der vorliegenden Arbeit nur auf klinische und ätiologische Momente einzugehen; Fragen der pathologischen Anatomie wollen wir, so interessant sie an und für sich auch sind, nicht abhandeln, zumal auf diesem Gebiet bereits ein ausgedehntes Schrifttum vorliegt, dem wir selbst nichts Neues hinzufügen könnten. Bei der Forschung nach der Ätiologie der Enzephalitis müssen wir streng voneinander trennen

1. die Erkenntnis, die uns das Studium der klinischen Erscheinungen beim kranken Menschen gebracht hat,
2. die Ergebnisse der tierexperimentell-biologischen Studien.

Enzephalitis scheint als eine völlig selbständige Krankheit auftreten zu können, oft beobachteten wir sie bei und nach den verschiedenartigsten Infektionskrankheiten, hauptsächlich im Gefolge von Grippe. Uns allen ist das Bild der Gehirngrippe aus den ersten Nachkriegsjahren noch in lebhaftester Erinnerung. Wenn auch *v. Economo* betont, daß der Beginn der Enzephalitiswelle nicht mit dem Beginn der Grippewelle zusammenfällt, so muß andererseits doch hervorgehoben werden, daß bereits in den Jahren 1916/17 auch in Deutschland verschiedentlich Grippefälle zur Beobachtung gelangten, und daß mit dem Auftreten der Grippe die Kurve der Enzephalitisfälle bei uns stark anstieg. In der Folgezeit ebbte die Enzephalitis rasch ab, sporadische Fälle werden aber auch heute immer noch beobachtet (*Leichtenstern, Fürbringer* u. a.); wir sahen dann nach verschiedenartigsten Infektionen enzephalitisähnliche Krankheitsbilder auftreten. Es gibt kaum eine Infektionskrankheit, in deren Gefolge nicht schon eine Enzephalitis beobachtet worden wäre. Von besonderem Interesse sind hier die Enzephalitisfälle im Anschluß an die Vakzination (*Luksch, Bastiaanse, Eckstein* und viele andere). Die Literatur über Vakzineenzephalitis ist inzwischen derart angewachsen, daß es unmöglich ist, auf sämtliche Arbeiten einzugehen. Auch nach Varizellen (*Binswanger, Berger, Rake*), Morbillen (*Lust, Soltmann, Steiner, Rilliet, Reimold*), Pertussis (*Henoch, Fürbringer, Neurath, Mikulowski*), Scharlach (*Boenheim*), Flecktypus (*Grodzki*), Typus und Paratypus B (*Wieland, Thewalt*), Puerperalerkrankungen (*Bock*) sowie anderen Infektionen ist

das Vorkommen von Enzephalitis verzeichnet worden. Für die Erkenntnis des ätiologischen Zusammenhanges zwischen Enzephalitis und Infektionskrankheiten hat die bisher am besten studierte Gruppe der postvakzinalen Enzephalitis besondere Bedeutung. Vor allem interessiert, ob es sich hierbei um eine echte Enzephalitis handelt, die nur durch den hinzutretenden Infekt aktiviert wird, oder ob die Enzephalitis durch das Virus der Grundkrankheit bedingt ist. Diese Frage wird von den einzelnen Autoren je nach ihrer Einstellung verschieden beantwortet. Von einem großen Teil der Kliniker — einer der Hauptvertreter dieser Richtung ist *Pette* — wird mit Recht darauf hingewiesen, daß wir das gehäufte Auftreten von Enzephalitis nach akuten Infektionskrankheiten erst seit dem Beginn der neuen Enzephalitisepidemie verzeichnen können. Von anderen Autoren, besonders von pathologisch-anatomischer Seite, z. B. *Spielmeier*, wird auf die Verschiedenartigkeit der histologischen Befunde Gewicht gelegt; bei vielen Fällen, die klinisch die eindeutigen Symptome einer Enzephalitis boten, kann der Pathologe nach dem histologischen Bilde die Diagnose Enzephalitis nicht oder nur schwer anerkennen; andererseits weisen mitunter Fälle, die klinisch niemals an eine Enzephalitis denken ließen („Toxikose"fälle von *Eckstein*) histologisch die typischen Veränderungen einer echten Enzephalitis auf. Aus der Verschiedenheit der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde wird aber vielfach noch der Schluß abgeleitet, daß die Enzephalitis auch in ätiologischer Hinsicht keine Einheit bilden könne. Bei der Poliomyelitis streitet heute niemand mehr über das wechselvolle klinische Bild. *Wickmann* hat in seiner Monographie neben der eigentlichen spinalen, poliomyelitischen Form noch sieben weitere klinische Erscheinungsmöglichkeiten beschrieben. Auch hier sehen wir neben einer meningitischen eine enzephalitische Form, wir finden neuritisähnliche, bulbäre u. a. Krankheitsbilder durch das Virus der Poliomyelitis hervorgerufen. Sollte etwas Derartiges nicht auch bei dem Enzephalitisvirus möglich sein?

Weder die klinische Beobachtung der Kranken noch die Erkenntnisse des pathologischen Anatomen haben also das Enzephalitisproblem völlig klären können. Auch in den zahlreichen experimentell-biologischen und bakteriologischen Arbeiten sind viele, oft sehr wertvolle Bausteine zusammengetragen, ohne daß die Pathogenese der Enzephalitis in allen Einzelheiten unserer Erkenntnis erschlossen wäre. Als ziem-

lich sicher dürfte feststehen, daß es in die große Gruppe der ultrafiltrablen und bisher ultravisiblen Virusarten gehört, die durch eine besondere Affinität zu den Gebilden ektodermaler Abkunft (Haut, Schleimhaut und Nervensystem) gekennzeichnet sind. In diese Gruppe gehören ferner das Herpes-, Lyssa-, Vakzine-, Varizellen- und Bornavirus, um nur die häufigsten hier zu nennen. Der Versuch, diese Vira auf toten Nährböden weiter zu züchten, ist bisher nicht geglückt. Man nimmt heute allgemein an, daß zur Vermehrung dieses Virus die lebende Zelle unumgänglich notwendig ist.

Grüter ist es als erstem 1912 gelungen, das Herpesvirus auf der Hornhaut des Kaninchens zur Vermehrung zu bringen. Es glückte ihm weiter, diesen Stoff durch große Reihen von Tierpassagen wirksam zu erhalten und damit den Beweis zu erbringen, daß es sich um ein lebendes Virus handelt. Bei seinen Arbeiten erkannte er, daß Herpesstämme verschiedene Virulenz aufweisen, die durch Tierpassagen verstärkt bzw. abgeschwächt werden kann. Die stärker virulente Form des Virus erzeugte am Kaninchenauge mit absoluter Regelmäßigkeit eine schwere Keratitis dendritica oder bullosa, die schwächere Form eine Keratitis superficialis punctata bzw. vesiculosa. Durch Tierpassage konnte er auch bei dem letzteren Virus eine derartige Virulenzsteigerung hervorrufen, daß nunmehr eine typische Keratitis dendritica auftrat. Andererseits gelang es, die Virulenz durch mehrstündiges Erwärmen in einer NaCl-Aufschwemmung bei 36° erheblich abzuschwächen. Wir ersehen hieraus, daß auch beim ultrafiltrablen Virus eine Virulenzsteigerung bzw. -abschwächung ähnlich wie bei den bekannten Bakterienarten möglich ist.

Untersuchungen der Baseler Schule *(Dörr* und *Mitarbeiter)* bewiesen uns dann, daß das Herpesvirus bei Übertragung auf die Kaninchenhornhaut neben der Keratitis in einer Reihe von Fällen eine typische Enzephalitis erzeugt. Für Übertragungsversuche sind besonders junge — nicht albinotische — Kaninchen geeignet, als Versuchstiere kommen ferner Meerschweinchen in Betracht; Hunde scheinen völlig ungeeignet zu sein. Weitere Arbeiten (*Blank* u. a.) erbrachten dann den Beweis, daß auch das vermutete ultrafiltrable Virus der Encephalitis lethargica am Kaninchenauge mitunter eine Keratitis und von ihr ausgehend eine Enzephalitis hervorrufen kann. Über den Weg, den das Virus hierbei nimmt — einige Autoren glauben, daß es entlang den Nervenstämmen wandert — liegen

sichere Befunde noch nicht vor. Daß verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Herpes und Enzephalitis bestehen, wird heute allgemein angenommen. Eine Stütze für diese Anschauung bilden die Befunde der gekreuzten Immunität; *Dörr* und *Schnabel* zeigten, daß die herpesimmune Kaninchenkornea auch gegen das Enzephalitisvirus immun ist, und daß umgekehrt die enzephalitisimmune Kornea gegen das Herpesvirus, wenn auch in geringerem Grade, immun ist. Im Blut derartiger Tiere konnten dann mit Hilfe von Komplementablenkungsreaktionen identische Stoffe nachgewiesen werden. Besonders erwähnen müssen wir an dieser Stelle die Arbeiten der *Levaditi*schen Schule. Sie stellten fest, daß der gesunde Mensch eine natürliche Immunität gegen das Herpes-Enzephalitisvirus besitzt; diese kann aus äußeren oder inneren Gründen eine Änderung erfahren. (Affen reagieren hierbei in gleicher Weise wie Menschen.) Im Experiment kann man durch wiederholte intrazerebrale Impfungen eine Virulenzsteigerung des Herpes-Enzephalitisvirus erreichen; diesem hochvirulenten Stoff gegenüber erweist sich das Zentralnervensystem nicht mehr als widerstandsfähig. *Levaditi* gewann bei seinen Züchtungsversuchen verschiedene Stämme (C., N. und B.), die sich im Tierversuch verschieden verhielten. Die geringste Wirkung hatte ein von einer epidemischen Enzephalitis gewonnener Stamm; bei diesem schwachen Virus machte sich die verschiedene Empfänglichkeit der Versuchstiere bereits störend bemerkbar, bedingte verschiedene Ergebnisse bei Serienimpfungen sowie ein plötzliches Absterben des Stammes.

Das Problem der Enzephalitis schien bereits weitgehend gelöst zu sein, da brachten neue Beobachtungen neue Unklarheiten. Es stellte sich nämlich heraus, daß das Virus des Herpes wie das der Enzephalitis nicht nur im Körper (Speichel, Blut [*Bastai* und *Busacca*], Liquor und Gehirn) *kranker* Menschen vorhanden ist, sondern daß es sich auch im Speichel *gesunder* Menschen nachweisen läßt, ja, daß es sogar im Liquor gesunder Menschen, die eine Zeitlang vorher eine Herpesinfektion überstanden, vorhanden sein kann, ohne daß der Träger dieses Virus irgendwelche Zeichen einer Gehirnerkrankung aufweist. Es konnte ferner gezeigt werden, daß die intralumbale Einverleibung von Herpes- bzw. von Enzephalitismaterial beim gesunden Menschen keine Gehirnerkrankung hervorruft, obwohl das Virus sich monatelang im Rückenmarkskanal lebend erhalten kann. Ähnliche Beobachtungen wurden von *Eckstein*

beim Studium der Vakzinekrankheit gemacht. Auch hier kann man zu einem bestimmten Zeitpunkt — am häufigsten am sechsten Tage nach der Vakzination — das Virus im Blut, vereinzelt auch im Liquor nachweisen. Hieraus folgt, daß die bloße Anwesenheit des fraglichen Virus noch keine Gehirnerkrankung bedingt. Unbekannte Faktoren mußten in die Gleichung eingesetzt werden, um sie zur Lösung zu bringen. Wertvolle Fingerzeige ergaben hierbei — zum Teil zufällige — Beobachtungen gelegentlich experimenteller Arbeiten. Hatte doch schon *Grüter* gezeigt, daß die normale Kornea des Menschen herpesimmun ist. Erlitt die Kornea durch Trigeminusausschaltung (retrobulbäre Alkoholinjektion) eine trophische Schädigung, so kam es nunmehr nach Überimpfung von Herpesmaterial regelmäßig zu einer Keratitis herpetica. Von *Levaditi* war gelegentlich seiner Forschungen festgestellt worden, daß ein schwacher Herpesstamm eine schwere Erkrankung herbeiführte, wenn die benutzten Versuchstiere unterernährt waren, bzw. wenn sie erhöhten Temperaturen ausgesetzt wurden. Interessante Einblicke in die Pathogenese erbrachten uns weiterhin Untersuchungen von *Hoff* und *Silberstein*, die Kaninchen und Hunde mit Streptokokkenemulsionen infizierten. Es kommt hiernach bei den Versuchstieren nur selten zum Auftreten einer schweren Sepsis, der die Tiere erliegen. Meist zeigten sich nur mehrere Tage anhaltende Temperatursteigerungen, nach deren Abklingen die Tiere wieder völlig gesund waren. Wurde zur Zeit der Temperatursteigerung — die Tiere zeigten hierbei niemals zerebrale Symptome — eine Lumbalpunktion vorgenommen, so konnte im Liquor regelmäßig eine Zellvermehrung als Zeichen einer meningealen Reizung und gleichzeitig — wenn auch nicht regelmäßig — das Vorhandensein von Streptokokken nachgewiesen werden. Wurde während der Zeit der Infektion die Abwehrfunktion des Makroorganismus durch perorale oder intravenöse Zufuhr von Chinin lahmgelegt, so geschah etwas sehr Merkwürdiges: die Tiere erkrankten nunmehr unter deutlichen zerebralen Erscheinungen, die in wenigen Tagen ad exitum führten. Das klinische Bild glich völlig dem der tierischen Enzephalitis; auch die histologischen Befunde am Gehirn zeigten weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden bei echter Enzephalitis. Es war nun naheliegend anzunehmen, daß diese Enzephalitis durch die künstlich einverleibten Streptokokken hervorgerufen sei. Die bakteriologische Untersuchung ergab hierfür aber nicht den geringsten Anhaltspunkt; die

Streptokokken waren und blieben verschwunden und ließen sich auch bei sorgsamster Kultivierung nicht mehr in den Fällen nachweisen, bei denen sie vorher gefunden wurden. Andererseits gelang es, mit einem Ultrafiltrat des Gehirnbreies die Enzephalitis in typischer Weise von Tier zu Tier fortzupflanzen. In Glyzerinausschwemmungen bei Eisschranktemperatur hielt sich das fragliche Virus monatelang. Eine Stallinfektion mit Enzephalitis, an die zuerst gedacht wurde, konnte mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Auch der Gedanke, daß Bakteriophagen im Sinne *d'Herelles* hierbei im Spiele waren, fand durch weitere experimentelle Untersuchungen keine Stütze. Die Autoren sahen sich deshalb zu dem Schluß gezwungen, daß durch die chemische Schädigung des Makroorganismus ein schon vorher im Körper vorhandenes, latentes Virus aktiviert sein mußte, und daß dieses Virus nun seinerseits die vorhandenen Streptokokken zum Verschwinden gebracht hatte. Auch von anderer Seite wurden ähnliche Feststellungen gemacht. So fand *Luksch* gelegentlich seiner Vakzinestudien, daß die Vakzineinfektion bei durch Kälte und Hunger geschädigten Tieren tödlich verlief, während bei gesunden Tieren die kutane Infektion mit Vakzine völlig harmlos ausging. Es müssen also bei der Entstehung der Enzephalitis neben dem Virus Faktoren, die im Makroorganismus selbst liegen, von ausschlaggebender Bedeutung sein. *Neufeld* wies auf die Bedeutung des letzteren Faktors kürzlich mit besonderer Eindringlichkeit hin; er sagte, „man könne die Entstehung und den Verlauf von Epidemien nicht verstehen, wenn man nicht in ganz anderer Weise als früher einerseits die Veränderlichkeit der Krankheitserreger und den großen Einfluß der Quantität des Infektionsstoffes, andererseits die entscheidende Bedeutung der individuellen Empfänglichkeit berücksichtige". Von japanischer Seite *(Kaneko, Renjiro* und *Joshio Aoki)* wurde bei Enzephalitisstudien festgestellt, daß Enzephalitis besonders im Sommer und Frühherbst aufzutreten pflegt, daß die Häufigkeit in heißen Sommern größer ist als in normalen, und daß von dieser Erkrankung besonders alte Leute und Bauern betroffen werden. Die von den japanischen Autoren beschriebene Enzephalitisform scheint mit der bei uns zu beobachtenden nicht identisch zu sein, sie bezeichnen sie deshalb auch als Enzephalitis vom Typus B, während sie die Encephalitis lethargica als Enzephalitis Typus A führen. Auch bei der Encephalitis lethargica wird von den meisten Autoren betont, daß der Beginn in die

letzten Kriegsjahre und in die Zeit der großen Grippewelle fällt, in der bei den meisten Völkern eine deutliche körperliche Schädigung durch Strapazen und Unterernährung zu bemerken war. Wir haben all die Faktoren, die bei der Entstehung der menschlichen Enzephalitis möglicherweise von Bedeutung sein können, so ausführlich besprochen, weil sie unseres Erachtens zum Verständnis der eigenen Untersuchungsergebnisse erforderlich sind.

Welche Mittel und Wege stehen uns heute zur Verfügung, um eine Enzephalitiserkrankung als solche sicherzustellen? Wir haben schon an früherer Stelle erwähnt, daß eine Züchtung des Virus auf Nährböden nicht möglich ist. Wie andere Autoren haben auch wir uns mehrfach überzeugen können, daß das Virus gegenüber Kälteeinflüssen äußerst resistent ist, und daß es sich in dem im Eisschrank aufbewahrten Liquor viele Monate hindurch lebend erhält. Die einzige Möglichkeit, das Herpes bzw. Enzephalitisvirus nachzuweisen, haben wir in der Hornhautüberimpfung. Auf diese Methode wird heute von den meisten Autoren das allergrößte Gewicht gelegt, und es dürfte die herrschende Meinung kennzeichnen, wenn *Loewenthal* sagt, daß positive Impfresultate alles, negative gar nichts beweisen. Gerade bei der postvakzinalen Enzephalitis wurde erst kürzlich wieder von *Bienenstein* wegen der negativen Impfresultate eine spezifische *Enzephalitis* abgelehnt. Gelegentlich eines Falles von Grippe mit meningitischen bzw. enzephalitischen Erscheinungen bei einem Säugling wurde von uns eine Übertragung von Liquor auf die Kaninchenkornea vorgenommen, die eine 8 Tage dauernde Keratitis zur Folge hatte. Gleichzeitig wurde einem Affen 1 ccm des gleichen Liquors intralumbal injiziert, ohne daß das Tier irgendwie erkrankte. Wir hatten hierdurch eine Bestätigung der bisherigen Anschauung erbracht, daß die Hornhautüberimpfung wertvoller ist als der Affenversuch. Bei der Hornhautübertragung wurde die von *Grüter* angegebene Technik der direkten Gitterimpfung angewandt. Die Tiere wurden dann alle 24 Stunden untersucht. Mit dieser Methode verimpften wir in der Folgezeit systematisch jeden in der Klinik gewonnenen Liquor und erzielten dabei vereinzelt eindeutig positive, sehr häufig minimale bzw. negative Reaktionen, die bei makroskopischer Untersuchung bzw. bei Lupenvergrößerung nicht den geringsten Anhalt für eine Keratitis ergaben. Nach Färbung mit Fluoreszein

— nur geschädigte Hornhautzellen nehmen den Farbstoff auf — sahen wir jedoch bei Verwendung des Hornhautmikroskops mit starken Systemen und Spaltlampenbeleuchtung in vielen, dem unbewaffneten Auge negativ erscheinenden Versuchen eine typische Keratitis superficialis punctata. *Grüter* und die nach seiner Methode arbeitenden Untersucher hatten zwei verschiedene Formen des Herpesvirus unterschieden. Das epithelio- oder dermatotrope Virus führt beim Kornealversuch fast ausnahmslos zur Keratitis dendritica bzw. bullosa, zum Konfluieren der Infiltrate und zur Vergrößerung der Epitheldefekte bis zur sogenannten Landkartenform und dem völligen Untergang der Hornhautdeckschicht. Ganz anders verhält sich das neurotrope Virus: seine Verimpfung führt meist nur zu weniger auffallenden Hornhautveränderungen (Keratitis vesiculosa oder noch öfter superficialis punctata), aber zu schweren Allgemeinerscheinungen, der Herpesenzephalitis. Da das Enzephalitisvirus in die minder virulente Gruppe hineingehört, ist es verständlich, daß wir mit ihm niemals eine Keratitis dendritica hervorrufen konnten.

Um unsere Versuche möglichst objektiv zu gestalten, wurde der zu untersuchende Liquor ohne Mitteilung der klinischen Diagnose verarbeitet. Im Beginn unserer Versuche beimpften wir mit dem gleichen Liquor immer beide Augen je eines Tieres. Da wir hierbei in allen Fällen übereinstimmende Reaktionen sahen, wurden in der Folgezeit immer je 2 Liquores verschiedener Herkunft auf ein Tier übertragen. Zu dieser Maßnahme sahen wir uns einerseits aus Tier- und Zeitmangel veranlaßt, andererseits glaubten wir hierdurch bis zu einem hohen Grade Faktoren ausschließen zu können, die möglicherweise im Tier selber liegen konnten. Wissen wir doch, daß manche Kaninchenstämme herpesimmun bzw. -resistent sind, daß Albinos für derartige Versuche besonders ungeeignet sind, und daß die Impfungen um so eher angehen, je jünger die Tiere sind. Wir fanden bei vielen Tieren auf dem einen Auge ein positives, auf dem andern Auge ein eindeutig negatives Impfresultat. Um Kunstprodukte, die möglicherweise durch die Technik bedingt sein konnten, auszuschließen, wurden zur Kontrolle andere Flüssigkeiten (aqua dest., physiologische Kochsalzlösung, Serum gesunder Kinder, Toxin- und Bakterienausschwemmungen, Bakterienbouillon usw.) durch Gitterimpfung auf die Kaninchenhornhaut übertragen. Bei allen Kontrollen war die traumatische Schädigung nach 24 Stunden abgeklungen, die Hornhaut — ab-

gesehen von den Narben der Lanzenschnitte — glatt und spiegelnd. Den Nachweis, daß die bei vielen der mit Liquor geimpften Augen hervorgerufene Keratitis durch ein lebendes Virus erfolgt war — von manchen Autoren wird heute wiederum der Standpunkt vertreten, daß es sich hier um ein Toxin handelt —, erbrachten wir durch die erfolgreiche Weiterverimpfung von Auge zu Auge (Tierpassagen). Nach diesen Vorversuchen schien die Methode klinisch brauchbar zu sein, zumal wir bei wiederholter Impfung des gleichen Liquors im allgemeinen gleiche Resultate bekamen. Da systematische Untersuchungen an einem großen Material bisher noch nicht ausgeführt worden sind, wurde systematisch jeder Liquor — auch der von völlig unverdächtigen Fällen — verarbeitet. Wir erlebten hierbei große Überraschungen, da wir eine Keratitis punctata auch mit dem Liquor von Gehirnkrankheiten erzielten, bei denen das Enzephalitisvirus nicht vermutet wird. Mit der Möglichkeit derartiger Befunde konnte man andererseits rechnen, da heute bei verschiedenen anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems, z. B. der multiplen Sklerose, eine Infektion ernstlich in Erwägung gezogen wird. *Pette* vertritt mit besonderer Eindringlichkeit diesen Standpunkt. Auch *Redlich* nimmt an, daß alle Enzephalitiden durch ein gruppen- bzw. artgleiches Virus hervorgerufen werden, *Schäfer* machte kürzlich darauf aufmerksam, daß bei dem in den letzten Jahren gehäuft auftretenden entzündlichen Erkrankungen Bilder beobachtet werden, die bekannten Gehirnleiden, z. B. der multiplen Sklerose, spinalen Muskelatrophie, der amyotrophischen Lateralsklerose weitgehend ähneln. Er weist darauf hin, daß diesen Erkrankungen häufig Schädigungen (Anginen, Durchnässungen, Leicheninfektionen usw.) vorausgehen, die offenbar eine starke Resistenzverminderung bedeuten. Auch *Lewy* glaubt, daß ein großer Teil der Gehirnleiden höchstwahrscheinlich infektiöser Genese ist.

Wie schon vorher erwähnt, erhielten wir bei unseren Übertragungsversuchen unterschiedliche Reaktionen, die wir je nach der Stärke mit Plus (+) bzw. mit Minus (—) bezeichneten. Auch die Dauer war verschieden. In einem Teil der Fälle war die Keratitis bereits nach 2—3 Tagen abgeklungen, bei anderen hielt sie über 10 Tage an. Dieser verschiedene Ausfall darf uns nicht wundernehmen. Gab doch schon *Grüter* für das Herpesvirus an, daß die Stärke der Keratitis von der Menge des übertragenen Materials abhängt. Bei sehr starken Verdünnungen beobachtete er mit der von ihm

geübten Methode negative Impfresultate. Diese Ergebnisse waren bei der Verimpfung von Herpesblaseninhalt bzw. bei der von Hornhautmaterial, das durch Abrasio gewonnen war, erzielt, also bei Verwendung eines Virus aus dem Höhestadium der Erkrankung. Infolgedessen mußte von vornherein erwartet werden, daß das gesuchte Virus im Liquor entweder nur in sehr starker Verdünnung vorkommt, oder daß es einen sehr geringen Virulenzgrad aufweist. Reaktionen durch Liquorbeimpfung konnten nur dann erzielt werden, wenn das Virus tatsächlich mit dem Liquor übertragen wurde, und wenn es in der Kaninchenhornhaut lebensfähig blieb bzw. sich in ihr vermehren konnte. Es darf hier vorweggenommen werden, daß nach unseren Untersuchungen wahrscheinlich das Enzephalitisvirus in der Hornhaut bzw. im Organismus eines gesunden Tieres nur bis zu einem gewissen Grade vermehrungsfähig ist, daß wir also bei der Übertragung einer sehr geringen Virusmenge keine bzw. nur eine minimale Reaktion sehen, während bei einer massigen Infektion ein schweres Krankheitsbild resultieren kann. Ähnliche Beobachtungen machten *Rivers* und *Tillet* bei Varizellenstudien. Sie fanden, daß dieses Virus in starker Verdünnung an der Kaninchenhaut verspätete und *rasch abklingende* Reaktionen auslöste.

Wir führten im Laufe der letzten anderthalb Jahre in der Klinik etwa 100 Liquorüberimpfungen aus und bekamen dabei etwa 60 positive und 40 negative Impfresultate. Bei den positiven Fällen können wir eine Gruppe unterscheiden, die eine auffallend starke und langanhaltende Reaktion zeigte; die Keratitis zeigte den Höhepunkt der klinischen Symptome am 2. bis 4. Tag nach der Impfung und dauerte mehr als 6 Tage. Wir bezeichneten die Fälle dieser Gruppe mit +++; bei der zweiten Gruppe hielt die Reaktion nur 4—6 Tage an ++; bei der dritten Gruppe war die Impfung bereits nach 3 Tagen abgeheilt +, (+). Für einige Fälle ist Vorsicht in der Beurteilung geboten, da die Keratitis auffallend schwach war (+).

Die Ergebnisse der Impfungen sind alle unter Berücksichtigung des an der Kaninchenhornhaut nach 24 Stunden erhobenen Befundes bewertet. Es darf bemerkt werden, daß die Narben der Strich- oder Gitterimpfung stets deutlich sind, daß an ihren Seiten winzige, graue Pünktchen liegen, über denen das Epithel teilweise beschädigt ist. Daher nehmen diese Stellen bei Fluoreszeinfärbung einen schönen, sattgrünen Farbton an. Die mannigfaltigen positiven Ergebnisse zeigen ein fast ein-

tönig zu nennendes charakteristisches Verhalten: die Impfstriche umgrenzen ein Viereck, die Zahl und Größe der „Infiltrate“ steht im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Entfernung vom Impfstrich. Am dichtesten sind sie in seiner Nähe gelagert, nach der Mitte zu nehmen sie an Zahl und Größe ab. Dies Verhalten veranschaulichen die Abbildungen 1 und 2. Neigung zum Konfluieren besteht nur bei den impfstrichnahen Infiltraten. Bei der Heilung wird zuerst das Epithel in der Mitte des Vierecks wieder normal, zuletzt die den Lanzenschnitten benachbarten Regionen.

Schon oben sind die mit H_2O, NaCl usw. angestellten Kontrollversuche geschildert, die wir zum Ausschluß einer Täuschung durch mechanische Läsionen, durch Kunstprodukte für erforderlich hielten. Hier dürfen die Ergebnisse der „Reinfektionen“ nachgetragen werden. Wurde ein Kaninchen mit positivem Befunde zum zweiten Male mit einem Liquor geimpft, der an anderen Augen keine Keratitis verursacht hatte, so blieb auch die Hornhaut des wiedergeimpften Tieres frei von entzündlichen Veränderungen[1]). Andererseits konnte in einem früher „negativen Auge“ durch Impfung mit einem Liquor, der an anderen Augen positive Resultate erzeugte, eine Keratitis hervorgerufen werden. Bei Nachimpfung „positiver Augen“ mit positiv reagierendem Liquor waren die Ergebnisse wechselnd.

Diese Versuche zeigen zunächst, daß im Gegensatz zu dem von der Herpesforschung bekannten Verhalten das Enzephalitisvirus im Laufe einiger Tage bis Wochen in der Kaninchenhornhaut zugrunde geht, und daß daher eine neue mechanische Läsion kein Aufflackern des Prozesses bedingen kann. Die unsicheren Ergebnisse bei Wiederimpfung positiv reagierender Augen mit positivem Liquor zeigen doch wohl, daß eine gewisse, aber nicht absolute Immunität gegen den virushaltigen Liquor hervorgerufen werden kann, daß aber, wie *Grüter* für das Herpesvirus gezeigt hat, die durch ein Virus von schwacher Virulenz bedingte Immunität durch ein solches von stärkerer Virulenz gebrochen wird. In diesem Sinne sind auch die Nachimpfungen der Augen unserer Versuchstiere mit Material von Herpes febrilis zu werten; stets entstand die typische Keratitis dendritica.

---

[1]) Der Ausdruck „entzündliche Veränderungen“ ist hier im klinischen Sinne gebraucht; anatomisch lassen sich im Epithel nur Zellschädigungen und Vakuolenbildung in und zwischen den Basalzellen nachweisen, im Parenchym zarte und flache Infiltrate meist von Rundzellen.



Unterscheidet sich die Keratitis nach Enzephalitisvirusimpfung schon klinisch von der nach Beschickung der Hornhaut mit Herpesmaterial, so spricht noch eine andere Beobachtung für die geringere Virulenz des ersteren: die postoperative Iritis, die sich in der Enge der Pupille und der Opaleszenz des Kammerwassers, oft auch durch Präzipitate dokumentiert, fehlt bei der erfolgreichen Herpesimpfung fast nie, bleibt Tage hindurch bestehen und verstärkt sich in der Regel proportional dem Fortschreiten der Hornhauterkrankung. Bei der Enzephalitisimpfung sind diese klinischen Symptome viel schwächer, die Pupillenenge hält selten länger als 3 Tage an, die Trübung des Kammerwassers ist minimal, Beschläge haben wir nur in zwei Fällen wahrgenommen. Auch die Menge und das Kaliber der bei Spaltlampenuntersuchung nachzuweisenden Hornhautnerven sind bei Enzephalitisimpfung viel geringer als bei dem experimentellen Herpes, zur Vaskularisation der Kornea kommt es in der Regel nicht.

Für den Augenarzt ist das Verhalten der Sensibilität der Kornea von Bedeutung, deren Herabsetzung bzw. Verlust ja im Verlauf der herpetiformen Erkrankung nie vermißt wird. Im Tierexperiment kann sie bedingt sein durch teilweise Durchschneidung der Nervenstämme bei der Impfung oder durch das Virus selbst. Im ersteren Falle wird ihre Dauer von konstitutionellen Faktoren und von der Schnittiefe und Lage zu den Hornhautnerven abhängen. Wir fanden eine Sensibilitätsstörung für feinere Proben (Wattebausch, Pferdehaar) bei fast allen positiv ausgefallenen Impfungen, während die Berührung mit Glasstab oder Sonde Abwehrbewegungen des Tieres auslöst. (Wir können nicht entscheiden, welche Rolle das durch die verhältnismäßig leichte Keratitis nur in geringem Grade beeinträchtigte Sehvermögen des Tieres hierbei spielt.) Aber auch in beinahe der Hälfte der erfolglos geimpften Tiere war eine Hypästhesie nachzuweisen. Gerade an diesen Augen fanden wir nicht selten eine „Spätreaktion"; am 4.—6. Tage traten feinste, stäubchenförmige Hornhauttrübungen auf, die jedoch nicht die oben beschriebenen charakteristischen Eigenheiten der fleckförmigen Infiltrate der Keratitis superficialis punctata zeigten. Bei Fluoreszeinfärbung wiesen Teile der Hornhaut eine zarte diffuse Grünfärbung auf. Es dürfte sich hier zweifellos um eine mechanische Schädigung der Nervenelemente bzw. feinsten Stämmchen durch die Lanzenschnitte handeln, um eine ähnliche trophische Störung, wie sie durch die retrobulbäre Alkohol-

injektion[1]) bedingt wird. Diese „Spätreaktion" läßt sich auch an Augen hervorrufen, bei denen ein sehr engmaschiges Gitter mit tiefgreifenden Lanzenschnitten angelegt ist, ohne daß Liquor oder ein anderer Stoff überimpft wird. Wir sahen sie in den entsprechenden Kontrollversuchen nicht vor dem Beginn des 3. oder 4. Tages. Wir haben diese Spätreaktion durch größere Entfernung (3 mm) der Impfstiche voneinander zu vermeiden gesucht. Wir glauben sie auch nach dem klinischen Bilde von der nach 24 Stunden wahrzunehmenden Reaktion trennen zu können. Da sie entweder nicht durch das Enzephalitisvirus hervorgerufen oder mit den uns zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden nicht von mechanischen Schädigungen zu unterscheiden ist, dürfen wir sie für die hier zu erörternde Frage nach Hornhaureaktion auf Impfung mit Enzephalitismaterial außer acht lassen.

In den folgenden sechs Tabellen sind die Resultate unserer Untersuchungen eingetragen. Was besagen sie uns? Sie beweisen mit völliger Klarheit, daß bei den verschiedenartigsten Enzephalitisformen mit fast absoluter Sicherheit im Liquor ein Stoff vorhanden ist, der auf der Hornhaut des Kaninchens eine Keratitis punctata superficialis erzeugt. Was löst diese Reaktion aus? Handelt es sich hierbei um ein lebendes Virus oder nur um ein Toxin? Für ein lebendes Virus spricht die Tatsache der positiven Passageimpfungen. Weder Toxine noch Bakterienaufschwemmungen sind imstande, eine Keratitis hervorzurufen. Wir konnten weder mit Streptokokken — früher wurde bei der Enzephalitis mit der Möglichkeit gerechnet, daß diese Erreger hierbei von Bedeutung sein könnten — noch mit Tuberkelbazillen oder anderen Bakterien an der skarifizierten Kaninchenhornhaut eine Keratitis erzeugen. Auch die vielen negativ ausfallenden bakteriologischen Liquoruntersuchungen sprechen dafür, daß bekannte Erreger hierbei ätiologisch nicht in Betracht kommen können. Es ist demnach mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen, daß die von uns erzeugten Keratitiden durch ein art- bzw. gruppengleiches Virus bedingt sind.

Unser Material an klinisch sichergestellten Enzephalitisfällen umfaßt 26 Patienten. Bei 15 Fällen handelt es sich um

[1]) Bei den ersten Impfungen haben wir auf einer Seite retrobulbär Alkohol injiziert, um nach *Grüters* Angaben eine Resistenzminderung der Hornhaut zu erzielen. Die Impfresultate waren aber bei positiv reagierenden Liquores nicht günstiger und stärker als auf der unbehandelten Seite und bei fraglichem Impfergebnis nicht sicherer zu beurteilen. Daher wurde dies Verfahren mit dem Beginn der „einäugigen" Impfung nicht mehr angewendet.

die akute Form, bei 11 Patienten lag ein chronisches Stadium bzw. ein postenzephalitischer Zustand vor. Unter den akuten Formen finden wir je eine Grippe-, Pertussis- sowie Masernenzephalitis mit tötlichem Ausgang. Bei den drei weiteren Fällen Nr. 4—6 lag eine Encephalitis post vaccinationem vor, in sechs Fällen Nr. 7—12 und Nr. 22 imponierte die Enzephalitis gewissermaßen als selbständiges Krankheitsbild, bei zwei Patienten (Nr. 13 und 14) war sie als Begleit- bzw. Folgeerscheinung einer Sepsis aufgetreten. Daß bei der Grippeenzephalitis nicht der Influenzabazillus der Erreger der Gehirnerkrankung ist, wird heute allgemein angenommen. Auch bei unserem Patienten, bei dem sich nebenher ein ausgesprochener Hydrozephalus entwickelt hatte — wir werden noch bei späteren Fällen sehen, daß der Erreger der Enzephalitis in der Genese des Hydrozephalus von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist —, konnte durch zahlreiche bakteriologische Untersuchungen nicht der geringste Anhalt für eine Influenzaerkrankung im Gehirn gefunden werden. *Kemkes* und *Sänger* bemerken, daß in der Umgebung von Enzephalitiskranken mitunter die eine oder die andere Person gleichzeitig an einer „Grippe" erkrankt. Es soll hier nicht auf die Frage eingegangen werden, ob diese „Grippe" möglicherweise durch das Enzephalitisvirus hervorgerufen wurde, oder ob eine echte „Grippe" beim Kinde dem Enzephalitisvirus den Weg bahnte. Bei der Pertussisenzephalitis bestand bereits eine ausgedehnte Pneumonie, als das Kind zur Beobachtung gelangte. Die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems waren hier hauptsächlich meningitischer Natur. Im Liquor fand sich jedoch nicht der geringste Anhalt für eine bakterielle Invasion der Meningen. Die Hornhautimpfung fiel bei beiden Fällen auffallend stark positiv aus. Bei der Deutung der Masernenzephalitis (Nr. 3) mußte man schon vorsichtiger sein. Ist doch auch bei den Morbillen ein ultravisibles und ultrafiltrables Virus die Ursache der Grundkrankheit. Es mußte deshalb entschieden werden, ob nicht etwa das Masernvirus ebenfalls eine Reaktion an der Kaninchenkornea hervorrufen kann. Zu diesem Zwecke wurde das Blutserum eines akut an Masern erkrankten Kindes möglichst rasch auf die Kaninchenkornea überimpft; es zeigte sich hierbei nicht die geringste Reaktion. Außerdem war es schon a priori unwahrscheinlich, daß das im Liquor enthaltene Masernvirus etwa die Keratitis erzeugt haben konnte. Wissen wir doch, daß es sich außerhalb des Körpers nur kurze Zeit

lebend erhält. Bei unseren Überimpfungen vergingen aus äußeren Gründen vom Moment der Entnahme bis zur Hornhautimpfung regelmäßig mehrere Stunden (bis zu 24). Während dieser Zeit wurde der Liquor im Eisschrank aufbewahrt. Um Irrtümer und Kunstprodukte auszuschließen, wurde der Liquor von Fall 3 nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank nochmals verimpft. Die Reaktion fiel jetzt fast noch stärker aus als bei der ersten Übertragung[1]).

Besonders schwierig liegt die Entscheidung bei der Vakzineenzephalitis, da auch die Vakzine an der Kaninchenhornhaut eine Keratitis hervorruft. Diese ist jedoch für gewöhnlich viel stärker als die durch das Enzephalitisvirus erzeugte. Von der Stärke der Vakzinereaktion überzeugten wir uns dadurch, daß wir einem geimpften gesunden Kinde am 6. Tage nach der Vakzination — in diesen Tagen ist da Vakzinevirus fast mit absoluter Regelmäßigkeit im Blut nachzuweisen *(Eckstein)* — Blut entnahmen und das gewonnene Serum verimpften. Die Hornhautreaktion war auffallend stark positiv vom Typ der Keratitis dendritica mit Neigung zum Konfluieren und zur Landkartenform. Aber noch ein anderer wichtiger Befund bei unseren Untersuchungen scheint dagegen zu sprechen, daß das Vakzinevirus die Enzephalitis erzeugt. Bei dem ersten Patienten (Nr. 4), der nach der Impfung mit zerebralen Erscheinungen erkrankte, hatte sich allmählich ein schwerer Hydrozephalus gebildet. Das Kind, das vorher bereits laufen und sprechen konnte, hatte diese Fähigkeiten wieder verlernt, der Kopf war in wenigen Monaten um viele Zentimeter gewachsen; bei der Klinikaufnahme betrug der Schädelumfang 53,5 cm. Der Erkrankungsbeginn lag 9 Monate zurück. Bei diesem Patienten war die erzeugte Keratitis wesentlich stärker als bei den ganz frischen Fällen von Vakzinationsenzephalitis. Es ist sehr un-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur. Nach Fertigstellung der Kurven und Arbeit hatten wir noch Gelegenheit, 2 Geschwister im Alter von 3 und 4 Jahren zu untersuchen, bei denen im Anschluß an gleichzeitig überstandene Masern eine Gehirnerkrankung aufgetreten war. Bei dem älteren hatte sich bald nach Abklingen der Masern eine komplette Lähmung mit Aphasie eingestellt, die sich langsam besserte. Nach 2 Monaten bestanden ausgesprochene Pyramidenbahnsymptome. Der jüngere Bruder zeigte im Beginn nur eine minimale Reflexsteigerung; ganz allmählich entwickelte sich bei ihm im Laufe von 2 Monaten der völlig gleiche Symptomenkomplex (enorme Spasmen, Pyramidensymptome usw.). Bei beiden fiel die Hornhautüberimpfung deutlich positiv aus. Der jüngere Bruder ist deshalb besonders interessant, weil er uns zeigt, daß sich eine Enzephalitis auch ganz schleichend ausbilden kann.

wahrscheinlich und bisher nichts darüber bekannt, daß sich die Vakzine viele Monate im Körper lebend erhält. Auch nach klinischen Beobachtungen kann man bis zu einem gewissen Grade die Vakzine als den Erreger der postvakzinalen Enzephalitis ausschließen. Wir wissen aus Berichten — Literaturzusammenstellungen finden sich bei *Eckstein* und *Bienenstein* —, daß sich eine Vakzinationsenzephalitis sehr oft im Anschluß an besonders schwache Hautreaktionen einstellt; impft man mit hochvirulentem Vakzinevirus, so ist die Zahl der hiernach beobachteten Enzephalitisfälle eher kleiner als im Durchschnitt *(de Haas)*. Auch bei Verwendung von Neurovakzine und Neurolapine, die ja bekanntlich bakterienfrei gewonnen werden, beobachtete *Adlershoff* 5mal das Auftreten von postvakzinaler Enzephalitis. *Krauß* und *Takaki*, die wie viele andere Autoren weder mit der Überimpfung von Vakzineenzephalitishirn, -Liquor- bzw. Blutserum mit der von ihnen geübten Methode Hornhautreaktionen erzielten, konnten andererseits nachweisen, daß das Serum der postvakzinalen Enzephalitis mit dem *Levaditi*schen Enzephalitisvirus eine Komplementablenkungsreaktion ergibt, die mit Vakzinen nicht zu erreichen war. *Zurukzoglu* konnte weder durch Neurolapine noch durch gewöhnliche Kuhpockenlymphe eine metastatische Vakzineenzephalitis erzeugen. Verabfolgte er jedoch gleichzeitig Herpes- + Vakzinevirus intravenös, so starben zwei Drittel aller Tiere an einer foudroyant verlaufenden Enzephalitis; wurde das Herpesvirus dagegen subkutan verabfolgt, trat keine Erkrankung des Zentralnervensystems klinisch in Erscheinung. In ähnlicher Weise versuchten kürzlich *Keller* und *Schäfer* das Bild der Herpesenzephalitis durch gleichzeitige Verabfolgung von Kuhpockenlymphe abzuändern; es zeigte sich jedoch, daß das histologische Bild das gleiche blieb. *Keller* kommt deshalb in seinem Übersichtsreferat über post- und synvakzinale Enzephalitis zu dem Schluß, daß die Voraussetzung für die Entstehung der postvakzinalen Erkrankung die vakzinale Parallergie *(Moro)* ist, die „einem latent vorhandenen oder interkurrierenden Virus bzw. toxischen Agens die Haftung an dem am meisten in Mitleidenschaft gezogenen Gewebe ermöglicht". In gleicher Weise nehmen *Czerny* und *Opitz* an, daß die Impfung nicht das ursächliche, sondern das auslösende Moment der Enzephalitis darstellt. Auch epidemiologische Beobachtungen sprechen bis zu einem gewissen Grade gegen die Vakzine als ursächliches Moment bei der Entstehung der Vakzineenzephalitis. Es ist wohl mehr als ein Zu-

fall, daß häufig Mitglieder der gleichen Familie sowie der gleichen Ortschaft, in der das Virus gewissermaßen endemisch vorhanden ist, an Vakzineenzephalitis erkranken. *Bastiaanse* betont, daß die postvakzinale Enzephalitis in kleinen Orten viel häufiger auftritt als in Großstädten. Aus all diesen Überlegungen heraus schien es uns schon früher wahrscheinlich, daß die Vakzinationsenzephalitis durch ein anderes Virus als das der Vakzine hervorgerufen wird. Durch den Befund, daß wir bei unseren drei Fällen von postvakzinaler Enzephalitis die gleichen Hornhautreaktionen erzielten wie bei den übrigen Enzephalitisfällen, scheint der Zusammenhang mit der echten Enzephalitis sichergestellt zu sein. Von *Huber* und *Gildemeister* wurden kürzlich unter 4 Vakzineenzephalitisfällen einmal eine positive Hornhautreaktion erzielt. Die Keratitis wurde hier mit dem überimpften Hodenbrei eines mit Liquor infizierten Tieres erzeugt. Die Autoren glauben, daß die Keratitis durch das Vakzinevirus bedingt war. Unseres Erachtens dürfte es sich hier um eine besonders kräftige, bereits makroskopisch sichtbare Keratitis gehandelt haben.

Im übrigen beobachteten wir noch 9 weitere Fälle akuter Enzephalitis, bei denen die Gehirnerkrankung mitunter als selbständiges Krankheitsbild, mitunter als weitere Schädigung auftrat. Bei dem ersten Patienten dieser Reihe (Nr. 7) handelte es sich um einen 5 Monate alten Säugling, der unter dem Bilde einer schweren Toxikose eingeliefert wurde; eigentliche Symptome einer Enzephalitis bestanden hier nicht. In diesem Falle war die erzeugte Keratitis von auffallender Stärke und langer Dauer. Bemerkenswert ist, daß auch *Eckstein* 3 Fälle einer Intoxikation im Säuglingsalter beobachtete, bei denen erst bei der Sektion die epidemische Enzephalitis erkannt wurde. Bei dem folgenden Patienten imponierte die Enzephalitis als selbständige Erkrankung. Wir haben in diesem Falle den Liquor 3mal verimpft. Bei der ersten Überimpfung war eine ziemlich starke Reaktion zu erzielen, 3 Tage später fiel der Kornealversuch nur noch schwach positiv aus, nach weiteren 4 Tagen reagierte das nunmehr geimpfte Tier gar nicht mehr. Wie sollen wir uns diese drei verschiedenen Reaktionen erklären? Es ist folgendes sehr wohl möglich: Durch die wiederholten Lumbalpunktionen erfolgte eine starke Liquorsekretion und damit eine derartige Verdünnung des Virus, daß die Dosis infectionis minima für die Kaninchenkornea unterschritten wurde. Die Vermehrungsfähigkeit der ultrafiltrablen Virusarten auf der Ka-

ninchenhornhaut scheint eine begrenzte zu sein. Mit dieser Annahme könnte man auch die schwachen und kurzdauernden Reaktionen bei alten bzw. in Ausheilung begriffenen Enzephalitisfällen erklären. Bei dem nächsten Patienten dieser Gruppe (Nr. 9) war das einzige Symptom der Enzephalitis eine seit 4 Wochen bestehende Abduzensparese. Bemerkenswerterweise war hier die zweite Impfung erheblich kräftiger als die erste. Der nächste Fall, eine echte Enzephalitis, bietet keine Besonderheiten. Bei dem Patienten Nr. 11 handelte es sich um eine Hitzeschädigung mit Krämpfen, die erst seit einem Tag bestanden. Die Keratitis, die durch den verimpften Liquor erzielt wurde, war in diesem Falle auffallend schwach. Daß chemische bzw. thermische Schäden die Resistenz des Makroorganismus derart herabsetzen können, daß nunmehr eine Enzephalitis auftreten kann, ist bereits an früherer Stelle besprochen worden. Von besonderem Interesse ist der folgende Fall (Nr. 12). Bei dem 12jährigen Mädchen bestand bereits seit 2 Jahren eine Viridanssepsis, die zu schwerer Kachexie geführt hatte. Unter unseren Augen entwickelte sich eine akute Enzephalitis. Es mußte hier wiederum mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß vielleicht der Viridansstreptokokkus der Anlaß der Enzephalitis war. Zur Entscheidung dieser Frage verimpften wir sowohl eine Aufschwemmung von Viridansstreptokokken, die wir mehrfach aus dem Blute dieser Patientin gezüchtet hatten, als auch Streptokokkenvakzine in Bouillon und Kochsalzausschwemmung, ohne die geringste Hornhautreaktion zu erzielen. Der nächste Fall, bei dem die Hornhautreaktion ziemlich stark ausfiel, bietet im Verlaufe keine Besonderheiten. Bei dem Patienten Nr. 14 handelt es sich um einen 14 Tage alten Säugling, der benommen, mit einer schweren Iridozyklitis in klinische Behandlung kam. Im Blute wurden hier Staphylokokken nachgewiesen. Bei dem jugendlichen Alter des Kindes wird man mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß die Infektion bereits intrauterin erfolgt ist, zumal wir bei späteren Fällen die intrauterine Übertragung sicherstellen konnten. Der letzte Kranke dieser Reihe ist in der Tabelle erst als Nr. 22 geführt. Die zerebralen Symptome waren hier sehr ausgesprochen, die erzeugte Keratitis relativ schwach und von kurzer Dauer. Daß septische Erkrankungen dem Enzephalitisvirus anscheinend den Weg bahnen, geht aus einer Veröffentlichung von *Seifried* hervor, der Spontanenzephalitis als Begleitbefund bei hämorrhagischer Septikämie beobachtete.

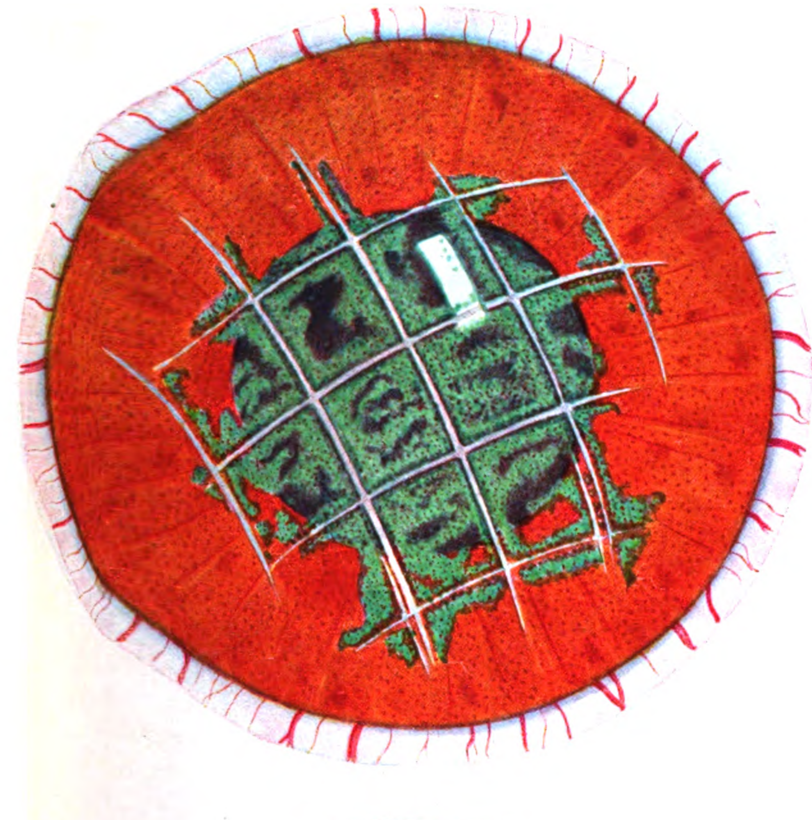


Abb. 1
Keratitis punctata
(Hornhautmikroskop)

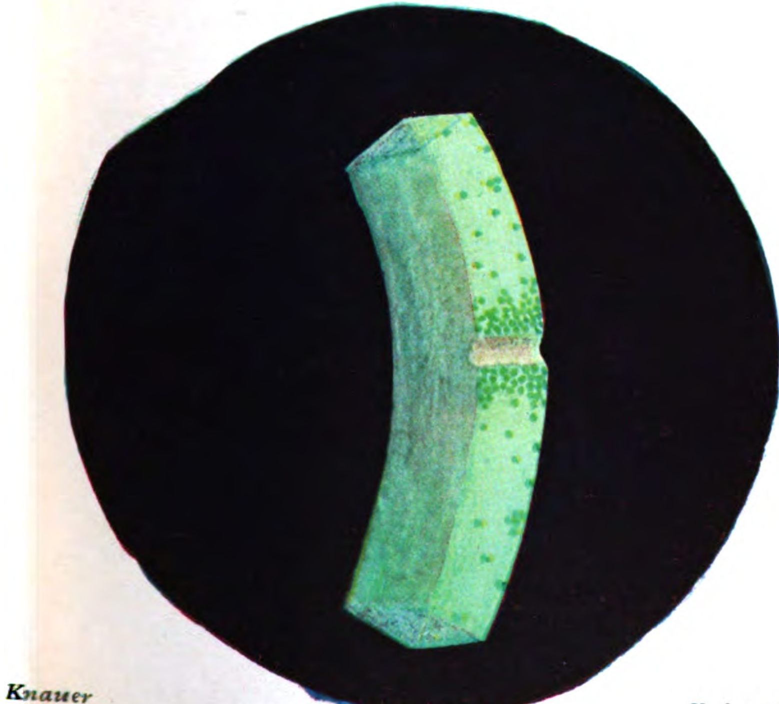


Abb. 2
Spaltlampenbild:
Seitlich einfallendes
Licht
Keratitis punctata

Knauer

Verlag von S. Karger in Berlin NW 6

Wir hatten fernerhin Gelegenheit, den Liquor von 9 Fällen chronischer Enzephalitis im Tierversuch zu prüfen. Bei allen fanden wir mit absoluter Regelmäßigkeit das lebende Virus noch nach vielen Jahren (bis zu 12) im Rückenmarkskanal. Von besonderem Interesse sind die beiden ersten Patientinnen dieser Reihe (Nr. 15 und 16). Es handelt sich um zwei 8jährige Zwillingsschwestern, bei denen die Enzephalitis vor 6 Jahren akut aufgetreten war. Sie boten beide das typische Bild des Parkinsonismus. Die erzeugten Keratitiden waren etwa gleich stark und von gleicher Dauer. Die Fälle sind deshalb besonders interessant, weil man bei ihnen außer einer familiären Infektion noch eine familiäre Disposition bestimmter Gehirnteile für das Enzephalitisvirus annehmen muß. Die nächsten beiden Patienten bieten keine Besonderheiten. Der Kranke Nr. 19 ist ein nunmehr 17jähriger junger Mensch, bei dem die Enzephalitis bereits seit 10 Jahren besteht. Klinisch ist der wechselvolle Verlauf hervorzuheben, über den *Lengsfeld* (Dissertation im Jahre 1927) eingehend berichtet hat. Die Erkrankung begann als typische Encephalitis lethargica. In der Folgezeit trat eine auffallende Wesensveränderung ein, so daß ein Schulbesuch lange Zeit unmöglich war. Die im Beginn vorhandene Schlafsucht war einer auffallenden Schlaflosigkeit gewichen. In den folgenden Jahren traten ausgesprochene Myoklonien auf, nach weiteren 2—3 Jahren schwerste Lähmungserscheinungen. Bei der letzten Aufnahme bestand eine hochgradige Atrophie der gesamten Muskulatur, Sensibilität sowie Motilität der Beine sowie des linken Armes waren völlig erloschen, Reflexe nicht mehr auszulösen, nur mit dem rechten Arm waren noch leichte Bewegungen auszuführen. Die erste Impfung der Kaninchenkornea war hier stark positiv. Mit dem 10 Tage später entnommenen Liquor wurde noch eine weit kräftigere Reaktion erzielt. Der Kranke bietet das Gegenstück zum Fall 8, bei dem wahrscheinlich durch starken Liquoreinstrom eine erhebliche Verdünnung der im Rückenmarkskanal enthaltenen Virusreste eingetreten war. Bei diesem Patienten wird man daran denken müssen, daß aus dem Zentralnervensystem erhebliche Mengen von Virus nach der Lumbalpunktion in den Rückenmarkskanal übergetreten sind. Ein und dasselbe Virus kann ja je nach der Konzentration und wohl auch der wechselnden Virulenz ganz verschieden starke Keratitiden erzeugen. Bei dem folgenden Patienten (Nr. 20) lag die Enzephalitis 8 Jahre zurück. Es hatte sich hier neben Charakterveränderungen eine hochgradige

Adipositas ausgebildet. Trotz Fehlens akuter Erscheinungen einer Enzephalitis bei dieser Patientin verlief die Impfung recht stark. Der nächste Patient (Nr. 21) bedarf keiner besonderen Besprechung. Kurz streifen möchten wir jedoch den übernächsten Fall wegen der auffallend schwachen Keratitis. An der Diagnose einer echten Enzephalitis war bei ihm nicht zu zweifeln. Hatten wir doch den Patienten 7½ Jahre vorher im akuten myoklonischen Enzephalitisstadium monatelang in der Klinik beobachtet (von *H. Zweig* eingehend beschrieben). Dieser Patient beweist uns, daß auch relativ schwache Reaktionen bei echter Enzephalitis vorkommen können. Bei der kleinen Patientin G. Sch. (Nr. 26) hatte vor 5 Jahren eine echte Encephalitis lethargica bestanden. Das Kind schien seit etwa 3 Jahren klinisch geheilt zu sein. Trotzdem konnten wir noch das Virus im Liquor nachweisen. Bei dem Fall Nr. 25 lag die Erkrankung 3 Jahre zurück. Es war hier klinisch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob es sich um eine Enzephalitis bzw. Poliomyelitis gehandelt hatte. Das Krankheitsbild hatte sich im Anschluß an eine Verbrennung entwickelt. Wir sehen hier wiederum, daß toxische Schädigungen verschiedenster Art das Haften des Enzephalitisvirus im Zentralnervensystem begünstigen. Die Differentialdiagnose Poliomyelitis werden wir in diesem Falle nachträglich wohl ablehnen müssen, da wir mit Poliomyelitisliquor niemals eine Keratitis erzeugen konnten.

Bei den folgenden 4 Fällen (Nr. 27—30) imponierte die Erkrankung als echte Meningitis. Wir sehen hierbei, daß das Enzephalitisvirus auch zu erheblicher Zell- und Eiweißvermehrung im Liquor führen kann, und daß möglicherweise neben dem Enzephalitisvirus gleichzeitig noch andere Erreger im Lumbalpunktat enthalten sein können. Bei dem Patienten Nr. 27 bestand die Erkrankung erst seit 14 Tagen und verlief unter dem typischen Bilde einer Meningitis tuberculosa. Das Kind starb 8 Tage nach der Einlieferung in die Klinik. Trotz der erheblichen Eiweißvermehrung waren die gefundenen Zellzahlen für eine Meningitis tuberculosa relativ niedrig. Tuberkelbazillen im Liquor konnten niemals nachgewiesen werden. Der Verlauf hatte nicht den geringsten Zweifel an der Meningitisdiagnose aufkommen lassen. Die mit diesem Liquor erzeugte Keratitis war jedoch eine der schwersten, die wir überhaupt beobachten konnten. Es mußte nun entschieden werden, ob es sich hier wirklich um eine echte Enzephalitis gehandelt hatte. *Eckstein* beschreibt unter seinem Material einen ganz analogen

Fall. Bei seinem Patienten bestand eine Meningitis + Encephalitis tuberculosa, wie die vorgenommene Autopsie ergab. Daß der Tuberkelbazillus imstande ist, eine echte Enzephalitis zu erzeugen, ist bisher nicht mit Sicherheit bekannt. Man wird deshalb auch bei dem *Eckstein*schen Fall die Frage zur Diskussion stellen müssen, ob es sich nicht vielleicht um eine Meningitis tuberculosa, die mit einer echten Enzephalitis vergesellschaftet war, handelte. Zur Klärung unseres Falles mußten wir entscheiden, ob nicht auch der Tuberkelbazillus bei Übertragung auf das Kaninchenauge durch Gitterimpfung eine Keratitis erzeugen kann. Alle Impfungen mit Liquor tuberkulöser Meningitiden fielen eindeutig negativ aus. Auch Tuberkelbazillenausschwemmungen (wir übertrugen etwa 4 Millionen Tuberkelbazillen in 1 ccm physiologische Kochsalzlösung und verimpften diese Aufschwemmung auf die Kornea) wurden von der Hornhaut des Kaninchens reaktionslos vertragen[1]). Eine endgültige Sicherstellung unserer Diagnose konnten wir leider nicht herbeiführen, da die Autopsie von den Eltern untersagt wurde. Der nächste Fall (Nr. 28) ist deshalb besonders instruktiv, weil er uns beweist, daß neben einer Enzephalitis noch eine eitrige Meningitis bestehen kann. In dem trüben Liquor wurden regelmäßig Influenzabazillen gefunden. Diese Erreger sind nach Kontrollversuchen nicht imstande, eine Keratitis zu erzeugen. Wegen der positiven Hornhautimpfung wird man deshalb neben der Meningitis noch eine echte Enzephalitis annehmen müssen. Bei den beiden folgenden Patienten (Nr. 29 und 30), die klinisch das Bild einer Meningitis boten, waren bei Spaltlampenbeleuchtung nur einige wenige Knöspchen zu erkennen, die nach 2 Tagen bereits abgeheilt waren. Die Möglichkeit der Meningitis als Initialsystem der Encephalitis lethargica erwähnt bereits *v. Economo* in seiner ersten Mitteilung. 1920 berichtete *Hofstedt* aus München über 4 Fälle von Meningitis, bei denen er aus epidemiologischen Gründen an einen Zusammenhang mit der echten Enzephalitis dachte. Nachdem in der Zwischenzeit eine Reihe ähnlicher Mitteilungen erfolgt ist, veröffentlichte jüngst *Gunther* aus Gotenburg über eine Reihe von Fällen akuter „aseptischer" Meningitis aus der *Wallgreen*schen Klinik. Diese Patienten wiesen ein Krankheitsbild auf, das im Beginn den Verdacht einer tuberkulösen Meningitis aufkommen ließ. Erst der weitere, gutartige Verlauf ließ diese Vermutung

[1]) Injektion in die Vorderkammer und intrakorneale Quaddelimpfung führten zu exsudativer Iritis bzw. Keratitis profunda.



hinfällig werden. *Gunther* zieht u. a. auch die Möglichkeit in Erwägung, daß das Virus der Encephalitis lethargica die Ursache dieser „aseptischen" Meningitiden sein könne. Wir möchten uns dieser Vermutung anschließen.

Elfmal (Nr. 24 sowie 31—40) verlief die Enzephalitis unter dem Bilde eines echten Hydrozephalus. Besonders instruktiv ist hierbei der Fall Nr. 31. Es handelte sich um ein neugeborenes Kind, das wegen eines bereits bei der Geburt bestehenden Hydrozephalus mit erheblicher Deformität des Schädels kurz nach der Geburt in die Klinik eingeliefert wurde (Bild Nr. 3), so daß zuerst an eine Entwicklungsmißbildung gedacht wurde. Bei der sofort vorgenommenen Lumbalpunktion entleerte sich unter hohem Druck stehender blutiger Liquor. Zur

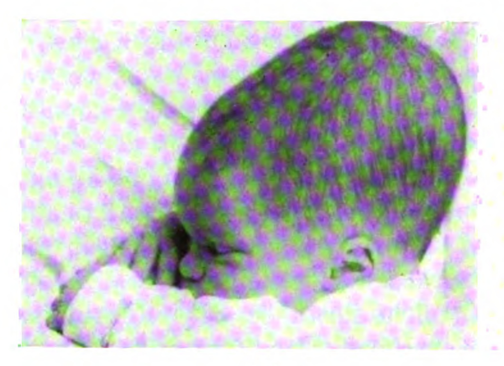


Abb. 3.

Entscheidung der Frage, ob die Blutbeimengung etwa artefiziel bedingt war, wurde gleichzeitig eine Ventrikelpunktion vorgenommen. Auch hierbei erhielten wir den gleichen blutigen Liquor, der nach Zentrifugieren xanthochrom erschien. Die Untersuchung des Liquors selbst ergab Anzeichen einer akuten Entzündung. Die mehrfach vorgenommene Hornhautüberimpfung — wir haben aus Platzersparnis nur die beiden ersten Übertragungen in der Tabelle aufgeführt, da die folgenden Versuche gleichsinnig ausfielen — ergab regelmäßig enorme Reaktionen. Bemerkenswert ist hier, daß die Mutter niemals eine Enzephalitis durchgemacht hat und auch bei der Niederkunft klinisch gesund erschien. Trotzdem muß in ihrem Körper lebendes Enzephalitisvirus vorhanden gewesen sein, das bereits intrauterin den Anlaß zu der schweren Gehirnerkrankung der Frucht gab. Es war uns leider nicht möglich, die Mutter zu einer Untersuchung heranzuziehen, um hierdurch zu entscheiden, ob etwa in ihrem Speichel, Blut bzw. Liquor ebenfalls das Enze-

phalitisvirus vorhanden war. Daß der durch das Enzephalitisvirus bedingte angeborene Hydrozephalus anscheinend nicht ganz selten ist, beweisen die Fälle Nr. 37, 39 und 40. Wie zuverlässig die von uns angewendete Methode ist, ersehen wir bei den Patienten Nr. 34 und 35. Bei beiden wurden mehrfach Liquorüberimpfungen ausgeführt. Sie stimmen, was Stärke und Dauer der Keratitis anbetrifft, vollkommen überein. Die meisten Hydrozephalusfälle hatten niemals Anzeichen einer echten Enzephalitis geboten; der Hydrozephalus war hier vielmehr das einzige Symptom der überstandenen Enzephalitis.

Die Feststellung, daß ein echter Hydrozephalus durch das Enzephalitisvirus hervorgerufen werden kann, interessiert uns an der Breslauer Klinik ganz besonders. Vertritt doch *Stolte* schon seit langem die Ansicht, daß der Hydrozephalus möglicherweise entzündlichen Ursprungs sein kann. Eine zufällige Beobachtung hatte diese Vermutung aufkommen lassen. Ein Säugling wurde wegen eines bestehenden Hydrozephalus zur Zeit der großen Enzephalitisepidemie auf die Säuglingsstation aufgenommen. Kurze Zeit darauf bemerkten wir bei dem im Nachbarbett liegenden — zerebral bisher völlig intakten — Kinde ebenfalls ein auffallendes Wachstum des Kopfes, so daß nach etwa 1—2 Monaten auch bei diesem Patienten ein ausgesprochener Hydrozephalus bestand. Seit einer Reihe von Jahren beschäftigten wir uns deshalb mit diesem Problem und versuchten auf die verschiedenste Art und Weise, beim Tier künstlich einen Hydrozephalus auf entzündlicher Basis zu erzeugen. Sämtliche Versuche, durch lebende Bakterien — es wurden hierzu besonders Meningokokken benutzt — wie durch Toxinzufuhr ans Ziel zu gelangen, schlugen fehl und sind deshalb auch nicht veröffentlicht worden. Wir möchten nicht etwa behaupten, daß jeder Hydrozephalus enzephalitischer Genese ist. Zeigen doch weitere, zum Teil sehr schwere Fälle von Hydrozephalus absolut negative Impfresultate. Nur eines steht nach unseren Untersuchungen fest, daß bei einem Teil der Hydrozephali bereits bei der Geburt das Enzephalitisvirus im Liquor enthalten sein kann. Die intrauterine Übertragung des Enzephalitisvirus ist auch von anderen Autoren beobachtet worden. *Balaban* sezierte das 2 Wochen nach der Geburt gestorbene Kind einer an Enzephalitis leidenden Frau; es zeigte typische enzephalitische Gehirnveränderungen. *Marinesco* untersuchte bei einer im fünften Schwangerschaftsmonat verstorbenen Enzephalitispatientin das Gehirn von Mutter und Fötus; bei beiden

waren schwerste enzephalitische Veränderungen festzustellen. Bei unseren Fällen interessiert besonders, daß die Mütter niemals Symptome einer Enzephalitis geboten hatten.

Welch wechselvolle Krankheitsbilder das in Frage stehende Virus erzeugen kann, zeigen uns die weiteren Fälle. Bei dem ersten (Nr. 41) handelt es sich um einen 4½ Jahre alten kom-



Abb. 4 a.

pletten Idioten mit Halbseitenkrämpfen. Das Kind hatte sich bis zu seinem 3. Lebensjahre körperlich wie geistig völlig normal entwickelt. Die Verblödung war innerhalb von kurzer Zeit erfolgt. Von einem Hydrozephalus konnte in Anbetracht des niedrigen Druckes und der geringen gewonnenen Liquormenge kaum die Rede sein. Während die erste Impfung relativ schwach ausfiel, zeigte der 8 Tage später entnommene und überimpfte Liquor eine sehr starke Keratitis von 8tägiger Dauer. Bei dem

nächsten Patienten bestand nach dem Enzephalogramm eine hochgradige Porenzephalie (Bild Nr. 4a und b). Auch hier war das Leiden kongenital, die Infektion also intrauterin erfolgt. Die Impfung fiel stark positiv aus. Die Dauer der Reaktion konnte aus äußeren Gründen jedoch nicht verfolgt werden. Fall Nr. 43 ist nicht von prinzipieller Bedeutung. Bei den Patienten Nr. 44—46 bestanden epileptische Anfälle, die sich zum Teil im Anschluß



Abb. 4b.

an eine Gehirnerkrankung entwickelten. Es ist bekannt, daß sich nach einer Enzephalitis mitunter der Symptomenkomplex einer Epilepsie ausbilden kann. *Greenfield* hat als Residuen von Masernenzephalitis besonders häufig Epilepsie und petit-mal-Anfälle beobachtet. Unseres Wissens noch nicht beschrieben ist jedoch der Befund, daß eine echte Mikrozephalie mit den Symptomen der *Little*schen Erkrankung die Folge einer Infektion mit Enzephalitisvirus sein kann. Da das Leiden der Mikrozephalie ebenfalls kongenital ist, wird man auch hier eine intrauterine Übertragung annehmen müssen. Als Nr. 52 finden wir eine

*Werdnig-Hoffmann*sche Erkrankung verzeichnet, die bereits 4 Jahre bestand. Die Reaktion war hier relativ schwach und von kurzer Dauer, jedoch haben wir in früheren Fällen gesehen, daß anscheinend auch diese schwachen Reaktionen beweisend sein können. Der letzte Fall dieser Reihe ist nicht von prinzipieller Bedeutung. Die Symptome sind zum Teil schon an früherer Stelle erwähnt worden.

Ehe wir zur Besprechung unserer negativen Resultate übergehen, wollen wir kurz die Ergebnisse der positiven Überimpfung besprechen. Es ist von neurologischer Seite in neuerer Zeit auf das gehäufte Auftreten akuter Gehirnleiden verschiedentlich hingewiesen worden. *Pette* hat in seinem ausgezeichneten Vortrag „Infektion und Nervensystem“ alle hierher gehörigen Fragen eingehend gewürdigt und mit Recht betont, daß eine rein klinische und rein anatomische Forschung das eigentliche Wesen akuter Infektionen des Nervensystems nicht zu erfassen vermocht haben. Gleichzeitig hat er die Hoffnung ausgesprochen, daß vielleicht biologische Untersuchungsmethoden die Erkenntnis der Pathogenese weiter fördern werden. Wenn auch das Enzephalitisvirus eine gewisse Affinität zu der grauen Hirnsubstanz besitzt, so ist es nicht einzusehen, weshalb in einem Teil der Fälle nicht auch andere Teile des Zentralnervensystems hiervon betroffen werden sollen. Bei der Encephalomyelitis disseminata nehmen heut die verschiedensten Autoren (*Redlich, Pette* u. a.) an, daß sie durch das Enzephalitisvirus bedingt wird, obwohl hierbei die weiße Substanz mitbeteiligt ist. Zum Zustandekommen einer enzephalitischen Erkrankung des Zentralnervensystems genügt die bloße Anwesenheit des Enzephalitisvirus im Körper nicht. Es ist sehr wohl denkbar, daß bei manchen Menschen eine Prädisposition bestimmter Gehirnteile zur Erkrankung vorliegt. In diesem Sinne würde unsere Beobachtung sprechen, daß bei den beiden Zwillingsschwestern (Nr. 15 und 16) sich im Anschluß an die Enzephalitis das absolut gleiche Bild des Parkinson herausgebildet hat. Aber noch andere Faktoren scheinen von erheblicher Bedeutung zu sein. Von pathologisch-anatomischer Seite wird immer wieder darauf hingewiesen, daß die Vakzineenzephalitis histologisch fast immer die gleichen Bilder bietet. Es wäre nun sehr wohl denkbar, daß bei bestimmten Infektionen gewisse Gehirnpartien durch die Grundkrankheit elektiv geschädigt werden — die Frage, ob es sich bei dieser Schädigung etwa um eine toxische handelt, kann jetzt noch nicht entschieden werden —, sodaß sich hier das gleichzeitig im Organismus vorhandene Enze-

phalitisvirus ansiedeln kann. Mit dieser Annahme ließe sich das verschiedenartige histologische Bild sehr wohl erklären. Nach unseren Untersuchungen erscheint es weiterhin bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich zu sein, daß durch das Enzephalitisvirus nicht nur das Gehirn selbst, sondern auch die Meningen sowie der liquorbereitende Apparat erkranken kann. Ganz analoge Bilder sehen wir auch bei der Poliomyelitis, bei der *Wickmann* meningeale Formen neben anderen Verlaufsvarianten beschrieben hat.

Wenn wir jetzt zur Besprechung unserer negativen Resultate übergehen, so sehen wir gleich bei dem ersten Falle dieser Reihe (Nr. 54), welch hohe Bedeutung dem Hornhautversuch zukommt. Ein 10 Jahre altes, kräftiges Mädchen war anscheinend ganz akut einen Monat vor der Einlieferung unter dem Bilde einer Encephalitis lethargica erkrankt. Die eingehende neurologische Untersuchung ergab nicht den geringsten Anhalt für eine zu lokalisierende Gehirnerkrankung, insbesondere fehlten Pyramiden- sowie Kleinhirnsymptome vollständig. Bei der Lumbalpunktion zeigten sich normale Druckverhältnisse. Wenn wir überhaupt mit positiven Resultaten rechnen konnten, so war es bei dieser Patientin. Wir waren deshalb über den mehrfach eindeutig negativen Ausfall der Hornhautüberimpfung sehr überrascht und begannen an der Sicherheit unserer Methode zu zweifeln. Das Kind starb nach kurzer Zeit. Die Autopsie ergab neben einem erheblichen Hydrocephalus internus ein etwa apfelgroßes Kleinhirngliom. Die eingehende histologische Untersuchung des Gehirns erbrachte nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine etwa gleichzeitig bestehende Enzephalitis. Es handelte sich hier also um einen der seltenen Fälle von Gliom, ähnlich den Beobachtungen von *Rabinowitsch* und *Wartenberg*[1]).

---

[1]) *Nachtrag bei der Korrektur.* Inzwischen haben wir noch einen zweiten Fall von Hirntumor unter dem Bilde einer Enzephalitis beobachten können. Bei einem 1jährigen Kinde hatte sich ein Hydrozephalus mit schweren zerebralen Symptomen — insbesondere Augenmuskelstörungen — entwickelt. Der Liquor zeigte außer Eiweißvermehrung keine pathologischen Bestandteile und war im Kulturverfahren regelmäßig steril. Die klinische Diagnose lautete Enzephalis + Hydrozephalus. Das Kind starb einige Monate später. Vielfach ausgeführte Hornhautüberimpfungen dieses Liquors und die Überimpfung einer Hirnbreiaufschwemmung fielen eindeutig negativ aus! Die Autopsie deckte einen großen, vom Ependym ausgehenden Tumor der rechten Hemisphäre auf. Außer der Augenmuskelstörung waren Herdsymptome, die eine Lokalisation ermöglicht hätten, nicht vorhanden. Beide Fälle werden wegen ihrer Besonderheiten eingehend beschrieben werden.

Bei der Abduzensparese (Nr. 55), die im Anschluß an eine Grippe aufgetreten war, hätte man mit der Möglichkeit enzephalitischen Ursprungs rechnen können; der negative Ausfall der Überimpfung ließ diese ausschließen. Andererseits darf man bei derartigen Fällen niemals vergessen, daß auch die Poliomyelitis absolut das gleiche Bild hervorrufen kann (*Wickmann*). Von besonderem Interesse ist wieder der folgende Fall (55). Es bestand hier die Differentialdiagnose zwischen multipler Sklerose und Tumor. Auch an den Folgezustand einer Enzephalitis mußte gedacht werden. Der Hornhautversuch fiel eindeutig negativ aus. Von *Pette* werden neuerdings Zusammenhänge zwischen Enzephalitis und akuter multipler Sklerose angenommen. Da der Pädiater relativ selten Gelegenheit hat, Bilder multipler Sklerose zu sehen, erbaten wir uns aus der Universitäts-Nervenklinik den Liquor derartiger Patienten[1]). Wir erhielten diesen Liquor erst nach Fertigstellung der ersten Tabellen und haben ihn deshalb nachträglich in die letzte als Nr. 86 eingefügt. Der überimpfte Liquor rief an der Kaninchenkornea nicht die geringste Reaktion hervor. Wenn wir auch nach ein oder zwei Fällen noch kein abschließendes Urteil fällen dürfen, so werden wir andererseits eingestehen müssen, daß sich durch unseren Fall ein Beweis für Zusammenhänge von Enzephalitis und multipler Sklerose nicht erbringen ließ. Von amerikanischer Seite wurde kürzlich über akutes familiäres Auftreten von multipler Sklerose berichtet. 2 der Geschwister erkrankten im Anschluß an Trauma und Verbrennung. Es ist möglich, daß es sich hierbei um akute Infektionen handelte. Auch *Redlich* denkt bei der Encephalomyelitis disseminata an eine Infektion. Unter Nr. 57—64 sind Fälle von Hydrozephalus verzeichnet; sie zeigen uns, daß auch durch andere Ursachen als das Enzephalitisvirus ein schwerer Hydrozephalus erzeugt werden kann. Unter Nr. 65—75 sind verschiedenartigste zerebrale Zustände zusammengefaßt. Wir finden hierbei Krankheitsnamen wieder, die auch schon in den positiven Tabellen aufgetreten waren, und ersehen daraus, daß gleiche Krankheitsbilder durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden können. Von größerem Interesse sind wiederum die im folgenden aufgeführten Meningitisfälle. Eine Reihe von Fällen tuberkulöser

[1]) Wir möchten den Herren Professoren *Lange* und *Georgi* an dieser Stelle für die Überlassung von Liquor sowie für die Liebenswürdigkeit, daß die von uns gewonnenen Liquores in ihrer Klinik serologisch untersucht wurden, herzlichst danken.

Meningitis reagierte eindeutig negativ, obgleich bei ihnen mit Sicherheit Tuberkelbazillen im Liquor nachgewiesen waren. Wir heben diesen Befund nochmals hervor, weil wir als Nr. 27 der positiven Fälle eine unter dem Bilde der Meningitis tuberculosa verlaufende Erkrankung verzeichnet haben, deren Liquor eine starke Keratitis hervorrief, während die Verimpfung von Tuberkelbazillenaufschwemmung nicht zum Bilde der Keratitis punctata superficialis führt. Mit dem Liquor der Meningitiden (Nr. 79—82) war niemals die geringste Hornhautreaktion zu erzielen. Auch 2 Fälle von Chorea minor reagierten negativ. Das ist wichtig, weil wir einerseits wissen, daß die Chorea minor eine Infektionskrankheit ist, und weil andererseits von einer Reihe von Forschern die Ansicht vertreten wird, daß hierbei möglicherweise ein ultravisibles Virus im Spiele ist. Wir sind demnach jetzt in der Lage, die echte Chorea minor von der choreatischen Form der Encephalitis epidemica zu trennen. Als Nr. 85 ist ein Fall von akuter Poliomyelitis aufgeführt. Auch hier konnten wir mit dem Liquor keine Reaktion erzeugen. Dieser Befund erscheint bedeutungsvoll. Nimmt man doch an, daß verwandtschaftliche Beziehungen zwischen dem Enzephalitis- und Poliomyelitisvirus bestehen. Wir wollen jedoch aus einem einmaligen negativen Ausfall keinerlei Schlüsse ableiten und müssen zur Klärung dieser Frage noch Untersuchungen an einem größeren Material abwarten. Merkwürdigerweise sahen wir in dem letzten Jahr nur diesen einen Fall akuter Poliomyelitis, während akute postinfektiöse Enzephalitiden relativ häufig in klinische Behandlung kamen.

Am Schluß der letzten Tabelle haben wir einige Kontrollversuche eingefügt. Wir ersehen hieraus, daß das Vakzineserum, das am 6. Tage nach der Impfung gewonnen wurde, eine enorme, Morbillenserum aber keine Reaktion hervorrief. Die letzten Resultate sind schon an früherer Stelle besprochen worden.

Welche Schlüsse können wir nun aus unserem Material ableiten? Daß alle erzielten positiven bzw. negativen Resultate etwa Zufallsbefunde sein sollten, ist nach der Größe und der Beschaffenheit des Materials sowie nach der Art der Technik und der hierbei beobachteten Kautelen mit ziemlicher Sicherheit abzulehnen. Es wäre doch merkwürdig, wenn ein Kaninchen auf der einen Kornea, auf die wir tuberkulösen Liquor überimpften, zufällig eine partielle Immunität haben sollte, während die andere Kornea, die mit Enzephalitisliquor geimpft wurde,

nicht immun ist. Wird ein solcher Befund einmal erhoben, kann mit einem Zufall gerechnet werden, aber nicht mehr, wenn er regelmäßig auftritt. Aus den eben angeführten Überlegungen wird man ferner den Einwand ablehnen müssen, daß die erzeugten Keratitiden endogen oder durch eine Stallinfektion hervorgerufen worden sind. Daß die traumatische Schädigung der Hornhaut nicht hinreicht, um eine Keratitis zu erzeugen, haben wir in vielfachen Kontrollen feststellen können. Unwahrscheinlich ist auch, daß das Virus der Grundkrankheit die Keratitis erzeugt. Wir konnten keine Reaktion mit infektiösem Masern- bzw. Grippematerial erzielen, die Streptokokken sowie deren Toxine ließen sich durch den negativen Ausfall der Kontrollen ursächlich ausschließen. Aus unseren Untersuchungen können wir demnach den Schluß ableiten, daß bei den verschiedensten Formen der Enzephalitis sowie bei einer Reihe anderer Erkrankungen des Zentralnervensystems im Liquor ein lebender Stoff (Virus) nachzuweisen ist, der an der Hornhaut des Kaninchens gleiche, wenn auch verschieden starke Reaktionen auslöst. Dieses Virus hält sich viele Jahre im Rückenmarkskanal lebend und ist auch noch bei Patienten nachzuweisen, die klinisch geheilt sind. Die Übertragung kann bereits intrauterin durch die klinisch gesunde Mutter erfolgen. Enzephalitishaltiger Liquor weist gewöhnlich keinerlei Zeichen einer akuten Entzündung auf. Bakterien können mit den gewöhnlichen Kulturverfahren niemals nachgewiesen werden, falls nicht zufällig eine, allerdings sehr seltene, Kombination mit einer echten Meningitis hinzutritt. Eine solche Komplikation beobachteten wir einmal; es wurden hier neben dem Enzephalitisvirus 3mal Influenzabazillen aus dem Liquor gezüchtet, die letzten 3 gewonnenen Liquores erwiesen sich jedoch im Kulturverfahren als steril — ein Analogon zu den Befunden von *Hoff* und *Silberstein*. Auch die gefundenen Zellzahlen sind für gewöhnlich normal, bewegen sich in einigen Fällen an der oberen Grenze der Norm oder sind leicht erhöht. Auch die gefundenen Eiweißmengen schwanken innerhalb normaler Grenzen. Nur bei einem akuten unter dem Bilde einer tuberkulösen Meningitis verlaufenden Fall konnte eine beträchtliche Eiweiß- und Zellvermehrung festgestellt werden. Der Druck war in der Mehrzahl der Fälle deutlich erhöht, der gewonnene Liquor bis auf einen Fall wasserklar. Dieser Ausnahmefall ist jedoch bemerkenswert, weil er uns erkennen läßt, daß das Enzephalitisvirus auch eine hämorrhagische Entzündung hervorrufen oder

bei einer solchen vorhanden sein kann. Man wird mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß das heute noch völlig ungeklärte Krankheitsbild der Pachymeningitis hämorrhagica, bei dem Bakterien noch niemals nachgewiesen wurden, möglicherweise durch das Enzephalitisvirus bedingt wird. · Wir hatten leider keine Gelegenheit, einen solchen Liquor biologisch zu prüfen. Die Wassermannsche Reaktion im Liquor war bei sämtlichen Fällen negativ. Die Mastixprobe gab uns niemals den geringsten Anhalt für eine Enzephalitisdiagnose bzw. eine organische Gehirnschädigung. Auch der Affenversuch versagt bei Fällen, die im Kornealversuch eindeutig positiv reagieren. Unsere Untersuchungen lassen die Bedeutung der Hornhautüberimpfung in der von uns geübten Art für die Diagnosenstellung bei den wechselvollen klinischen Krankheitsbildern erkennen, die das Enzephalitisvirus hervorzurufen imstande ist. Ob das Enzephalitisvirus mit dem Herpesvirus identisch ist, möchten wir nicht entscheiden; verwandtschaftliche Beziehungen sind zweifellos vorhanden. Es wäre denkbar, daß wir im Enzephalitisvirus eine abgeschwächte Form des Herpesvirus vor uns haben. Daß die Virulenz eine äußerst geringe sein muß, geht daraus hervor, daß wir mit ihm am Kaninchen niemals eine echte Enzephalitis erzeugen konnten, während eine Enzephalitis durch Herpesvirus beim Kaninchen nach Hornhautimpfung relativ häufig ist. Ob man durch Herabsetzung der Resistenz das Kaninchen soweit wird schwächen können, daß das schwache Enzephalitisvirus nunmehr eine Erkrankung des Zentralnervensystems hervorruft, soll durch Untersuchungen, die bereits im Gange sind, entschieden werden. Für den Menschen müssen wir annehmen, daß er im allgemeinen gegen das Enzephalitisvirus immun ist, da gesunde Menschen dieses Virus im Speichel und Liquor aufweisen können, ohne daß sie jemals an einer Enzephalitis erkranken bzw. erkrankt waren. Besondere Umstände müssen hinzutreten, um die Haftung dieses Virus im Zentralnervensystem zu begünstigen. Herabminderung der Immunität eines Menschen durch Unterernährung, Strapazen, Hitze und Kälte, schwere Infektionen, chemische bzw. toxische Schädigungen, z. B. Verbrennungen, scheinen die Resistenz des Körpers derart herabzusetzen bzw. die Virulenz des Virus derart zu steigern, daß nunmehr eine schwere Erkrankung des Zentralnervensystems eintritt.

Noch eine Beobachtung verdient hier erwähnt zu werden. Von verschiedenster Seite ist therapeutisch die Anwendung von

Rekonvaleszentenserum bei der Enzephalitis empfohlen worden. Die Beschaffung dieses Serums ist jedoch sehr schwer und seine Verwendung vielleicht auch nicht ganz harmlos. Es ist denkbar, daß sich das Virus wie im Liquor auch im Blut wirksam erhalten kann. Da es selbst klinisch geheilte Fälle noch im Liquor enthalten können, wäre theoretisch sogar eine Superinfektion durch das Rekonvaleszentenserum möglich; bei Verwendung in zweifelhaften Enzephalitisfällen müßte sogar mit einer Erstinfektion durch das in Frage stehende Virus gerechnet werden. *Kraus* berichtet über günstige Erfolge bei Injektion von Eigenblut bzw. Rekonvaleszentenblut.

Da es bei der Enzephalitis bisher noch kein spezifisches Heilmittel gibt, machten wir den Versuch, durch Übertragung elterlichen Blutes den Verlauf zu beeinflussen. Wir gingen dabei von der Überlegung aus, daß mit größter Wahrscheinlichkeit auch die nächste Umgebung des Patienten infiziert sei, daß sie jedoch sich als immun erwiesen hätte, bzw. ohne zu erkranken, immun geworden wäre. Wir haben diese Behandlung bisher bei zwei Fällen von enzephalitischem Hydrozephalus — anscheinend mit sehr gutem Erfolge — angewandt. Bei dem einen dieser Fälle (Nr. 4), der nach den Transfusionen geistig enorme Fortschritte machte, konnten wir den Liquor biologisch fortlaufend kontrollieren. Es zeigte sich dabei, daß die anfangs sehr starke Reaktion von Mal zu Mal schwächer wurde. Betonen möchten wir noch, daß die Blutübertragung nicht etwa wegen einer bestehenden Anämie vorgenommen wurde, sondern einzig und allein als Mittel zur Übertragung von Abwehrstoffen bzw. zur Steigerung der Resistenz angesehen wurde. Aus der eben geschilderten Beobachtung heraus ergibt sich jedoch noch ein weiterer Ausblick. Wir haben in der geschilderten Methode die Möglichkeit, uns ein Bild über die Wirksamkeit von Heilmitteln bei der Enzephalitis zu machen. Es wird noch vieler Untersuchung bedürfen, ehe wir in diesen Dingen klar sehen.

Zusammenfassung.

1. Durch Verimpfung von enzephalitisvirushaltigem Liquor auf die Kaninchenhornhaut (Methode von *Grüter*) läßt sich eine im allgemeinen schwache, nur bei Untersuchung mit stärkeren Systemen des Kornealmikroskopes und bei Benutzung der Spaltlampe wahrnehmbare, unter dem Bilde der Keratitis superficialis punctata verlaufende

Reaktion erzielen. Der Ausfall unserer Reihenuntersuchungen zeigt, daß der schädigende Stoff, das Enzephalitisvirus, viel häufiger im Liquor enthalten ist, als bisher angenommen wurde.

2. Positiv reagierten sämtliche untersuchten Enzephalitisfälle, auch diejenigen Formen, die im Gefolge von Grippe, Pertussis, Masern oder Vakzination auftraten. Das Virus ist bei Fällen chronischer Enzephalitis noch nach vielen Jahren, sogar bei klinisch geheilten Patienten, im Rückenmarkskanal zu finden. Es ist imstande, einen echten Hydrozephalus zu erzeugen, die Übertragung kann intrauterin durch die klinisch gesunde Mutter erfolgen. Es kann ferner eine echte Meningitis hervorrufen, auch Kombinationen von eitriger Meningitis mit Enzephalitis kommen vor. Bemerkenswert ist, daß auch eine hämorrhagische Entzündung die Folge einer Infektion mit Enzephalitisvirus sein kann. Auch bei zahlreichen anderen Gehirnleiden, bei denen man bisher nicht an eine Enzephalitis dachte, konnten wir das in Frage stehende Virus feststellen.
3. Daß es sich um ein lebendes Virus, nicht um ein Toxin handelt, geht aus der erfolgreichen Weiterverimpfung (Tierpassage) hervor.
4. Das Virus ist äußerst widerstandsfähig gegenüber Kälteeinflüssen und hält sich im Eisschrank monatelang lebend.
5. Gesunde Menschen können das Virus im Körper beherbergen, ohne selbst zu erkranken, sind jedoch imstande, andere wirksam zu infizieren.
6. Bekannte Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Influenzabazillen, Meningokokken, Tuberkelbazillen) sowie deren Toxine erzeugen niemals das Bild einer Keratitis punctata; sind diese Bakterien gleichzeitig neben dem Enzephalitisvirus vorhanden, so verschwinden sie gewöhnlich im weiteren Verlauf der Erkrankung, sodaß zum Schluß das Enzephalitisvirus allein das Feld beherrscht. Auch das Masernvirus führt am Kaninchenauge nicht zu einer Keratitis punctata. Es erscheint demnach die Annahme berechtigt, daß auch bei den postinfektiösen Enzephalitiden das Virus der echten Enzephalitis die Ursache der Erkrankung ist.

7. Durch Übertragung elterlichen Blutes kann man anscheinend den Verlauf einer Enzephalitis günstig beeinflussen; es gelingt in einem Fall, mit der geschilderten Methode bei fortlaufenden Liquorüberimpfungen ein regelmäßiges Schwächerwerden der Hornhautreaktion festzustellen.
8. Wir haben durch die unter Nr. 1 angegebene Methode die Möglichkeit, in differentialdiagnostisch unklaren Fällen eine Entscheidung herbeizuführen.

Literaturverzeichnis.

Aldershoff, Nederl. tijdschr. v. Geneesk. Bd. 70. S. 267. 1926. Bd. 71. S. 1825. 1927. — *Balaban*, Jurn. po izuzeniju rab. detsk. vozrata Bd. 3, S. 352. 1925. — *Bastai* u. *Busacca*, Münch. Med. Wschr. 1924, S. 1056. — *Dieselben*, Schweiz. Arch. f. Neurol. Bd. 15. S. 176. 1924. Bd. 16. S. 56. 1925. — *Bastiaanse*, Bull. de l'acad. de méd. Bd. 94. S. 815. 1925. — *Bastiaanse* und *Bouwdijk*, Nederl. tijdschr. v. Geneesk. Bd. 69. S. 1194. 1925. Bd. 70. S. 1267. 1926. — *Bienenstein*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 49. S. 248. 1930. — *Blank*, Schweiz. Med. Wschr. Bd. 56. S. 131. 1926. — *Bock*, Ztschr. f. Neurol. Bd. 115. S. 173. 1928. — *Boenheim*, Erg. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 28. S. 598. 1925. — *Cruchet*, L'encephalite epidémique. Paris 1928, Doin. — *Czerny* u. *Opitz*, Handb. d. Pockenbekämpfung u. Impfung. Berlin 1927. S. 444. — *Dörr*, Ztrbl. f. Bakt. u. Inf. Bd. 97. S. 76. 1926. — *Derselbe*, Mtschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 149. 1929. — *Dörr* u. *Schnabel*, Schweiz. Med. Wschr. 1921. Nr. 20. — *von Economo*, Encephalitis lethargica. Berlin-Wien. 1928. — *Derselbe*, Ztrbl. Neur. Bd. 120. S. 265. 1929. — *Derselbe*, Neur. u. Psych. Bd. 54. S. 127. 1930. — *Eckstein*, Erg. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 36. S. 494. 1929. — *Derselbe*, D. Med. Wschr. 1930. Nr. 7. — *Derselbe*, Klin. Wschr. 1929. S. 1153. — *Derselbe*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 49. S. 218. 1930. — *Derselbe*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 171. 1929. — *Derselbe*, Ztschr. f. Gesundheitsverw. 1930. S. 129. — *Friedemann* u. *Deicher*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbdg. 1928. Heft 10. S. 1. — *Gildemeister*, D. Med. Wschr. 1929. S. 905 u. 1372. — *Gildemeister* u. *Herzberg*, Klin. Wschr. 1927. S. 603. — *Greenfield*, Brain. Bd. 52. S. 171. 1929. — *Grodzki*, Münch. Med. Wschr. 1929. S. 709. — *Grüter*, Münch. Med. Wschr. 1924. S. 1058. — *Derselbe*, 42. Vers. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1920. — *Derselbe*, 43. Vers. d. Ophthalm. Ges. Jena 1922. — *Derselbe*, 47. Vers. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1928. — *Gunther*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 128. S. 127. 1930. — *de Haas*, Nederl. tijdschr. v. Geneesk. 1927. S. 2338. — *Hoff* u. *Silberstein*, Neur. Kongr. 1929. Ztrbl. f. d. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 118. 1930. — *Hofstadt*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 29. S. 190 u. 272. 1921. — *Huber*, D. Med. Wschr. 1929. S. 1370. — *Kaneko, Renjiro* u. *Joshio Aoki*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 34. S. 342. 1928. — *Keller*, Nervenarzt Bd. 1. S. 729. 1928. — *Derselbe*, Med. Klin. 1925. S. 1872. — *Derselbe*, Wien. Klin. Wschr. 1927. S. 185. — *Derselbe*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 222. 1929. — *Keller* u. *Schäfer*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 125. S. 253. 1929. — *Kemkes* u. *Saenger*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 32. S. 334. 1926. — *Kraus*, Münch. Med. Wschr. 1928. S. 1205. — *Kraus* u. *Takaki*, Med. Klin. 1925. S. 1872. — *Lengsfeld*, In.-Diss. 1927. Breslau. — *Levaditi*,

Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 41. S. 1292. 1927. — *Derselbe,* Journ. of stat. med. Bd. 32. S. 201 u. 251. 1924. — *Derselbe,* Cpt. rend. Soc. biol. Bd. 98. S. 1189. 1928. Bd. 101. S. 116. 1929. — *Levaditi* u. *Nicolau,* Soc. biol. Bd. 90. S. 1372. 1924. — *Levaditi* u. *Lépine,* Cpt. rend. acad. Scienc. Bd. 188. S. 518. 1929. — *Dieselben* u. *Schoen,* Acta med. Scand. Bd. 71. S. 192. 1929. — *Lewy,* Neur. Kongr. 1929. Ztrbl. f. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 126. 1930. — *Loewenthal,* Klin. Wschr. 1927. S. 1899. — *Lucksch,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 37. S. 350. 1927. — *Derselbe,* Schweiz. Med. Wschr. 1925. S. 830. — *Derselbe,* Ztrbl. f. Bakteriol. Bd. 96. S. 309. 1925. Bd. 103. S. 227. 1927. — *Lust,* Münch. Med. Wschr. 1927. S. 96. — *Derselbe,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 34. S. 284. 1926. Bd. 37. S. 350. 1927. — *Marinesco,* Rev. neur. 1921. S. 1055. — *Mikulowski,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 124. S. 103. 1929. — *Moro* u. *Keller,* D. Med. Wschr. 1925. S. 1015. 1926. S. 433. — *Neufeld,* D. Med. Wschr. 1927. S. 687. — *Pette,* Münch. Med. Wschr. 1927. S. 1409. 1928. S. 207. — 1929. S. 225. — *Derselbe,* Klin. Wschr. 1925. S. 257. — *Derselbe,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 226. 1929. — *Derselbe,* Mtsschr. f. Bakter. (Orig.). Bd. 110. S. 134. 1929. Bd. 113. S. 432. 1929. Bd. 114. S. 185. 1929. — *Derselbe,* Dtschr. Ztschr. f. Nerven. Bd. 105. S. 76. 1928. Bd. 110. S. 221. 1929. — *Derselbe,* Neurol. Kongr. 1929. Würzburg. Ztrbl. f. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 47. S. 822. 1927. Bd. 54. S. 112. 1929. — *Derselbe,* Ztschr. f. Hyg. Bd. 108. S. 700. 1928. — *Rabinowitsch,* Dtsch. Ztschr. f. Nerv. Bd. 88. S. 67. 1925. — *Rake,* Guy's Hosp. Rep. Bd. 79. S. 58. 1929. — *Redlich,* Mtschr. f. Psychiatr. Bd. 64. S. 152. 1927. — *Derselbe,* Dtsch. Med. Wschr. 1929. S. 562. — *Derselbe,* Ztrbl. f. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 120. 1929. — *Reimold,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 37. S. 336. 1927. — *Reimold* u. *Schädrich,* Jahrb. f. Kinderh. 123. S. 129. 1929. — *Rivers* u. *Tillet,* Journ. of exper. Med. Bd. 39. S. 777ff. 1924. Bd. 40. S. 281. 1924. — *Schäfer,* Ztrbl. f. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 170. 1930. — *Derselbe,* Dtsch. Ztschr. f. Nerv. Bd. 107. S. 205. 1928. — *Seifried,* Ztschr. f. Infekt.-Kr. d. Haustiere Bd. 36. S. 18. 1929. — *Spielmeyer,* Ztrbl. f. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 126. 1930. — *Derselbe,* Ztschr. f. Neur. Bd. 123. H. 2/3. 1929. — *Derselbe,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 195. 1929. — *Stern,* Die epidem. Enzephalitis. Springer, Berlin 1928. — *Wartenberg,* Ztrbl. f. ges. N. u. Psych. Bd. 54. S. 170. 1930. — *Wickmann,* Die akute Poliomyelitis. Berlin 1911. — *Wieland,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 47. S. 289. 1930. — *Zappert,* Jahreskurse f. ärztl. Fortbldg. 1928. H. 6. S. 14. — *Derselbe,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 37. S. 350. 1927. — *Zurúkzoglu,* Ztschr. f. Hyg. Bd. 109. S. 581. 1929. — *Zweig,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 29. S. 122. 1925.

Nr.	Name Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund: Farbe	Pandy	Alb. in ‰	Zellen**)	Koll.	Tbc.	Wa.R.	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in H_2O mm	Cornealreaktion: Stärke	Dauer i. Tagen
1	M. J. w		6	Gripppe-Encephalitis	5 Tage	Fieber, Myoklonien, Hydrocephalus	+	klar	0	1	45	steril	0	0	–	–	–	470	+++	8
2	R. H. w		6	Pertussis-Encephalitis	14 Tage	Pertussis, Pneumonie, meningitische Erscheinungen	+	•	+	1	16	–	0	–	–	–	–	leicht erhöht	+++	8
3a	A. K. w	7		Masern-Encephalitis	2 Tage	Hypotonie, Bewußtseinsstörung, Krämpfe	+	•	0	2	12	•	–	–	–	–	–	120	+	3
3b	•	•		•	6 Tage	•		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	4
4a	D. R. m	1	6	Encephalitis-Hydrocephalus postvaccinationem	9 Mon.	[illegible] Hydrocephalus, Verblödung	unv.	•	0	½	4	•	0	0	–	–	–	erhöht	+(+)	6
4b	•	1	8	• •	9 Mon.	• •	unv.	•	0	1	3	•	0	0	0	0	0	•	++	über 7
5	A. Me.	1	6	Vaccineencephalitis	14 Tage	11 Tage nach Vaccin. cerebrale Symptome, Lähmung	unv.	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	über 4
6	A. Th. m		7	Vaccine Encephalitis	4 Tage	vor 9 Tagen geimpft, benommen, Krämpfe, Areflexie	geh.	•	0	1	33	•	–	–	–	–	–	erhöht	(+)	2
7	H. W. m		5	Toxische Encephalitis	8 Tage	schwerste Ernährungsstörung, keine cerebralen Symptome	+	•	0	½	21	•	0	–	–	–	–	450	++	0
8a	U. Sp. w		10	Encephalitis	4 Tage	Meningismus, Hypertonie, motorische Unruhe	+	•	0	1½	15	•	0	–	–	–	–	normal	+	8
8b	•		•	•	7 Tage	•		•	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	2
8c	•		•	•	11 Tage	•		•	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0
9a	J. Kr. m	1	6	Abducensparese	4 Wochen	Abducensparese	unv.	•	0	–	5	•	–	–	–	–	–	330	+	4
9b	•	1	6	•	5 Wochen	•	•	•	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	++	9
10	F. K. m	2	6	Encephalitis	7 Wochen	bulbäre Sprache, Ataxie, Wesensveränderung	+	•	0	1½	19	•	–	0	–	–	–	320	+	2–3
11	G. A. m	5		Hitzeschädigung	1 Tag	benommen, tonisch-klonische Krämpfe, Facialisparese	geh.	•	0	1	21	•	–	–	–	–	–	520	(+)	2
12	U. H. w	12		[illegible] Sepsis seit 1 Jahren, akute Encephalitis lethargica	8 Tage	Sepsis, manisch depressiv, Maskengesicht, Salivation	+	•	+	1	110	•	–	0	–	–	–	leicht erhöht	+	4

*) [illegible]
**) [illegible]

Tabelle 1.

Nr.	Name Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund: Farbe	Pandy	Alb. in ‰	Zellen	Koll.	Tbc.	Wa.R.	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in H_2O mm	Cornealreaktion: Stärke	Dauer i. Tagen
13	A. Sp. w	8		Streptokokkensepsis	5 Wochen	Apathie, Hyperästhesie, Meningismus, Pyramidensympt.	+	klar	0	2	12	steril	–	0	–	–	–	130	(+)	2
14	H. D. P. m		[illegible]	Sepsis (Staphylokokkus albus)	1 Tag	Iridocyclitis, benommen	+	•	(+)	4	7	•	–	0	0	0	0	230	(+)	2
15	M. N. w	8		Chronische Encephalitis Parkinson	6 Jahre	Myoklonien, Parkinsonismus	unv.	–	0	1½	14	–	–	0	–	–	/–	normal	+(+)	5
16	H. N. w	8		•	6 Jahre	•	•	•	0	1½	26	–	–	0	–	–	–	220	++	4
17	H. H. m	3		Meningo-Encephalitis	1 Jahr	s. Diagnose	unv.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	4
18	R. Kr. w	16		Postencephalitischer Zustand	12 Jahre	Maskengesicht, choreiforme Bewegungen	geb.	klar	0	1½	10	steril	–	0	–	–	–	100	+	3
19a	O. Sk. m	17		Chronische Encephalitis, Endstadium	10 Jahre	Ataxie, komplette Lähmung, Imbezillitas	unv.	•	0	¾	3	•	0	0	0	0	0	erhöht	+	4
19b	•	17		•	10 Jahre	10 Tage später	•	•	0	–	–	•	–	–	–	–	–	–	+++	über 10
20	R. H. w	19		Postencephalitischer Zustand	6 Jahre	Charakterveränderung, endokrine Störungen, Adipositas	–	•	+	¾	3	•	–	0	0	0	0	erhöht	++	8
21	P. Dr. m	7		postencephalitisch	4 Jahre	Myoklonien, Flexibilitas cerea	geb.	•	0	¾	16	•	0	0	0	0	0	280	+	3
22	H. G. m	9	6	•	15 Tage	Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Paraplegie	unv.	•	(+)	¾	6	•	0	–	–	–	–	600	(+)	2
23	F. Pr. m	15		Myoklonische Form der Encephalitis	7½ Jahre	Leichte Myoklonien, geistiges Zurückbleiben	•	•	0	¾	4	•	0	0	0	0	0	erhöht	(+)	3
24	H. R. m	7		Hydrocephalus, encephalitisch	6½ Jahre	Agil, imbecill	•	•	0	1	1	•	0	0	0	0	0	540	+	3
25	R. B. w	4	6	Poliomyelitis? (nach Vor. Encephalitis? benannt)	3 Jahre	keine	–	•	0	1	4/3	•	0	0	0	0	0	360	(+)	3
26	G. Sch. w	6		1925 Encephalitis lethargica	5 Jahre	geheilt	–	•	0	¾	1	•	0	0	0	0	0	360	+	3
27	K. Gr. m	4	0	Meningitis tbc.	14 Tage	Fieber, meningitische Erscheinungen	+	–	+	6	196	•	0	–	–	–	–	560	+++	über 8
28	K. L. w	7	6	Influenza-Meningitis, Encephalitis	2 Mon.	Meningitis	geb.	trüb	+	6	2000	*)	–	0	0	0	0	330	+	4

*) [illegible]

Tabelle 2

Nr.	Name, Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund Farbe	Pandy	Nissl in ‰	Zellen	Kult.	Tbc.	WaR.	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in H_2O mm	Cornealreaktion Stärke	Dauer i. Tagen
29	J. St. w	7	6	Meningo-Encephalitis Poliomyelitis?	5 Tage	Erbrechen Hemiparese	+	grünlich	+	7½	180	steril	0	–	–	–	–	500	(+)	1
30	M P w		11	Meningitis	8 Tage	Meningitis	geh	grün-trübe	+	28	220	–	0	–	–	–	–	210	(+)	2
31a	M R w		½ Tag	Hydrocephalus. Lumbalpunktat	cong	Hydrocephalus. Schädeldeformität	unv	blutig	+	8	288	–	–		–	–	–	erhöht	+(+)	über 8
31b	"		"	Ventrikelpunktat	"	"	–	"	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	++(+)	über 8
32	H W m		6	Hydrocephalus	8 Tage	Fieber Dyspepsie, Grippe cerebrale Symptome	†	klar	–	0	21	–	0	–	–	–	–	erhöht 450	++	9
33	H G m	4	6	"	3 Jahre	Imbecillitas	unv	"	0	3	25	steril	0	0	–	–	–	850	++	nicht kontrolliert
34a	I J w	2		"	1 Jahr	gesteigerte Reflexe	"	"	0	1	7	–	–	0	0	0	0	250	+	4
34b	"	2		"	1 Jahr	"	"	"	0	1	300	–	–	–	–	–	–	250	+	4
35a	A W w	1	6	Hydrocephalus + Encephalitis	6 Monat	Meningitische Symptome	"	"	0	1	8	–	0	0	0	0	0	430	+	5
35b	"	1	0	"	6 Monat	8 Tage später	"	"	0	½	4	–	–	–	–	–	–	erhöht	+	6
36	H Schl m		2	Hydrocephalus.	4 Wochen	Hydrocephalus. Strabismus	+	–	0	1	15	–	–	–	–	–	–	600	+	6
37	P R m	8		"	cong.	geistig zurückgeblieben	unv	–	0	1	7	–	–	0	–	–	–	480	+	3
38	G J w	5		Hydrocephalus cong	4½ Jahr	Choreatische Bewegungen	geb	"	0	1	1	–	0	0	0	0	0	380	(+)	3
39	K St. m		6	Hydrocephalus.	cong.	Exsudative Diathese	geb	"	0	½	16	–	–	–	–	–	–	430	(+)	2
40	H Ga w	9		Komplette Idiotie. Hydrocephalus	cong.	Agile Idiotie. Hydrocephalus	unv	"	0	½	12	–	0	0	0	0	0	360	(+)	2
41a	A. W w	4	6	Blitznickkrämpfe, komplette Idiotie (akut entstanden)	1½ Jahr	Salivation, Krämpfe. Pyramidensymptome	"	"	0	0	12	–	0	0	0	0	0	160	(+)	3
41b	"	4	6	"	1½ Jahr	8 Tage später	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	++	8

Tabelle 3.

Nr.	Name, Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund Farbe	Pandy	Nissl in ‰	Zellen	Kult.	Tbc.	WaR.	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in H_2O mm	Cornealreaktion Stärke	Dauer i. Tagen
42	U Gr w		11	Porencephalie	cong	Krämpfe Pyramidensymptome Imbecillitas	unv	klar	0	2	22	steril	–	–	–	–	–	170	++	–
43	F K w	4		Krämpfe	5 Tage	Halbseitenkrämpfe	"	–	0	1	200	–	–	–	–	–	–	330	(+)	2
44	R K w		5	Epilepsie	2 Monate	Krämpfe, Spasmen	geb	–	0	Spur	4	–	0	0	0	0	0	420	+	4
45a	P J w	2	6	"	1 Jahr	Imbecillitas, Krämpfe	unv	–	0	1	11	–	–	0	–	–	–	400	+	3
45b	"	"	"	"	"	" "	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	4
46	E B w	1	6	"	cong	Krämpfe. Pyramidensymptome	unv	klar	0	½	5	steril	0	0	–	–	–	170	(+)	2
47	R B. w	12		Krampfsyndrom	6 Jahre	Spasmen, Myoklonien	geb	–	0	½	11	–	0	0	0	0	0	350	(+)	2
48	G W. m	1		Little Mikrocephalie	cong	Idiotie, Mikrocephalie Little	unv	blutig	–	–	–	–	0	0	–	–	–	normal	+	3
49	G St. m	6	6	Mikrocephalie Imbecillitas Little	5½ Jahre	Spasmen Strab conv	"	klar	+	1	6	–	0	0	0	0	0	530	+	3
50	G G w	1	6	cerebrale Symptome	6 Monate	Wegbleiben, Spasmen	"	"	0	1	6	–	0	0	0	0	0	200	(+)	2
51	H Th m	4	6	Mikrocephalie, Idiotie	cong	Idiotie. Little	"	"	0	½	7	–	0	0	0	0	0	380	(+)	2
52	G H m	7		Werdnig-Hoffmann	4 Jahre	s. Diagnose	"	"	0	1	4	–	–	–	–	–	–	400	(+)	2
53	U G m		6	Idiotie	cong	Opisthotonus Strabismus	+	"	0	0	6	–	–	–	–	–	–	310	(+)	2
54	E G w	10		Encephalitis lethargica durch Kleinhirngliom.	1 Monat	typische Encephalitis lethargica	+	–	0	1	6	–	0	0	0	0	0	200	0	
55	W Sch w	9	3	Abducens Parese	3 Tage	Grippe Abducensparese	geh	–	0	½	7		–	–	–	0	–	450	0	
56a	E G. w	8	9	Cerebrale Erkrankung Multiple Sklerose ? Tumor?	3 Jahre	Katatonie Intentionstremor Ataxie skandierende Sprache	unv	"	0	2	8	–	–	0	–	–	–	100	0	
56b	"	"	"	"	"	Maskengesicht PSR fehlen		–	–	–	–	–	–	–	–	0	–	180	0	
57	H B. m	2	4	Idiotie, Hydrocephalus	cong	Hydrocephalus	unv	–	0	½	9	steril	–	0	–	–	0	340	0	

Tabelle 4.

Nr.	Name, Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund: Farbe	Pandy	Alb. in ‰	Zellen	Kult.	Tbc.	WaR	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in mm H_2O	Cornealreaktion: Stärke	Dauer i. Tagen
58	R F m	6		spastische Hemiparese	cong	s. Diagnose Mongolismus	unv.	klar	0	2	30	steril	–	0	–	–	0	330	0	
59	E K w	3		Hydrocephalus	„	Spastische Hemiplegie, Facialisparese	„	„	0	1	38	„	–	0	–	–	0	500	0	
60	H W m	1	9	Mikrocephalie + Hydrocephalus	„	Idiotie	„	„	0	1	4	„	–	0	–	–	0	330	0	
61	H J m	1	9	Hydrocephalus Imbecillitas	2 Monate	Spasmen	„	„	0	½	7	„	–	0	–	–	0	500	0	
62	H G m	1		Hydrocephalus Hemiplegie Imbecillitas	cong.	s. Diagnose	„	„	0	½	8	„	0	0	0	0	0	400	0	
63	A St w	1	6	Hydrocephalus	1 Jahr	Idiotie, Spasmen	„	„	0	1	8	„	0	0	0	0	0	120	0	
64	W F m	2	6	„ „	cong	s. Diagnose	„	„	0	–	–	„	–	0	–	–	–	erhöht	0	
65	E R w	9		Hysterie + petit mal +	½ Jahr	Anfälle Wesensveränderung	„	„	0	½	11	„	0	0	0	0	0	300	0	
66	K O m		6	Cerebrale Erkrankung	akut	Motorische Unruhe, Dermographie	+	„	0	2	10	„	–	0	–	–	0	450	0	
67	H L m	1		Pneumonie Meningismus	5 Tage	Nackensteifigkeit Kernig	geh.	„	0	1½	15	„	–	0	–	–	–	520	0	
68	R S m	10		Friedreich'sche Ataxie	2 Jahre	s. Diagnose	unv.	„	0	1½	15	„	–	0	–	0	0	300	0	
69	E H w	1	6	Agile Idiotie	cong	„	„	„	0	½	28	„	0	0	0	0	0	200	0	
70	H K w	5		Kleiner Veitscher Symptomenkomplex	„	„	„	„	0	1	5	„	0	0	–	–	0	norm.	0	
71	F H w	2		Little	„	„	geb.	„	0	½	4	„	0	0	–	0	0	530	0	
72	H N m	10		Epilepsie Hydrocephalus Verblödung	1 Jahr	„	unv.	„	(+)	1½	2	„	0	0	opal	0	0	550	0	
73	H H m	2		Epilepsie	½ Jahr	Krämpfe	„	„	0	–	13	„	–	–	0	0	–	130	0	
74	H W m	1	0	Porencephalie	cong	Idiotie	„	„	0	–	–	–	–	–	–	–	–	160	0	
75	R J m	9		Imbecillitas	3 Jahre	s. Diagnose	„	„	0	7	1	steril	–	0	–	–	0	220	0	

Tabelle 5.

Nr.	Name, Geschlecht	Alter Jahr	Alter Mon.	Diagnose	Dauer der Krankheit	Jetzige Symptome	*) Ausgang	Liquorbefund: Farbe	Pandy	Alb. in ‰	Zellen	Kult.	Tbc.	WaR	Nonne	Sachs-Georgi	Mastix	Anfangsdruck in mm H_2O	Cornealreaktion: Stärke	Dauer i. Tagen
76	H M m		11	Meningitis tub.	6 Wochen	Meningitis.	+	klar	++	0	80	steril	–	–	–	–	+	380	0	
77	W B m	2	4	„	8 „	s. Diagnose	[illegible]	„	++	4	172	„	+	–	–	–	–	470	0	
78	E R w	6		„	3 „	„	unv.	leicht trübe	+	3	7368	„	+	0	opal	0	0	470	0	
79	J G m		1½	Meningitis purulenta.	14 Tage	Meningitis	[illegible]	„	+	3	41	[illegible]	–	0	–	–	0	erhöht	0	
80	G St m	4		Meningokokken-Meningitis.	5 „	s. Diagnose	geh.	trüb	++	1	3556	[illegible]	0	opal	0	0	0	580	0	
81	R T m	4		„	4 „	„	geh.	„	+	3	∞	„	0	0	–	–	–	650	0	
82	H E w	13		Meningokokken-Sepsis	1 „	Meningitis	+	leicht trübe	0	2	330	[illegible]	–	–	–	–	–	normal	0	
83	G B w	7		Chorea minor	3 Wochen	choreatisch	geh.	klar	0	1	11	steril	–	0	–	–	–	380	0	
84	E R m	3		Chorea petit mal.	8 „	s. Diagnose	unv.	„	0	½	4	„	0	0	–	–	–	210	0	
85	M R w	2		Poliomyelitis	8 Tage	schlaffe Beinlähmung	geb.	„	0	½	7	„	–	0	–	–	0	352	0	
86	W K m	37		multiple Sklerose.	4	s. Diagnose	unv.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	
87	W M m		11	Vaccination	6 Tage	post vaccinationem Blut entnommen, Serum verimpft	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+++	0
88	W R w	8		Morbilli	1 Tag des Exanthems	Blutserum +	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	
89				Viridans toxin + 0,9% NaCl	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	
90				Bouillon + Viridans-Streptokokken	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	
91				Liquor + Viridans-toxin	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	
92	„			Tuberkelbacillen-Emulsion	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		

Tabelle 6.

III.

(Aus der Univ.-Kinderklinik Leipzig [Direktor: Prof. *Bessau*].)

Über die Wirkung der Kohlehydrate auf Darmperistaltik und Kammertätigkeit des Herzens. (Tierversuche.)

Von

Privatdozent W. CATEL,
Oberarzt der Klinik.

In einer früheren Untersuchung[1]) über die pharmakologische Wirkung von Frauen- und Kuhmilch sowie ihren Molken auf den überlebenden Darm, blieb die Frage nach der Bedeutung des Milchzuckers für die motorische Funktion zunächst unerörtert. Da dessen Konzentration durch die Entfettung der Frauen- bzw. Kuhmilch kaum verändert wird, nur durch die Enteiweißung mit $Fe(OH)_3$ eine mäßige Abnahme erfährt, wurde der Milchzucker in den damaligen Versuchen als ein konstanter Faktor betrachtet, dem an den beobachteten Wirkungsverschiedenheiten kein wesentlicher Anteil zufallen konnte. Die Frage, ob er überhaupt einen *spezifischen* pharmakologischen Einfluß auf die *motorische* Darmfunktion ausübe, sollte Gegenstand besonderer Experimente sein, deren Ergebnis wir im folgenden mitteilen. Um ein vergleichendes Urteil zu gewinnen, wurden gleichzeitig noch mehrere andere Kohlehydrate (Mono-, Di- und Polysaccharide) in die Untersuchungen miteinbezogen.

Wir sind uns bewußt, daß es nicht leicht ist, aus einer Bewegungsänderung des Darmes den Anteil der *spezifischen* Wirkung des Zuckers auf die glatte Muskulatur zu erkennen, da Untersuchungen am Menschen sowie Tierexperimente noch zahlreiche andere, z. B. *physikalisch-chemische, osmotische* und *nutritive* Wirkungen der Zucker aufdeckten, die direkt oder mittelbar einen Einfluß auf die Darmmotilität gewinnen könnten. So zeigen Versuche von *Mayerhofer* und *Stein*, daß die Permeabilität der Darmschleimhaut für Kochsalz und Ammoniumchlorid durch eine 5%ige Dextroselösung bedeutend gesteigert wird. Ferner können osmotische Einflüsse der Zucker bedeu-

[1]) Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1930. 132.

tungsvoll sein, die, im Prinzip osmotischen Salzwirkungen gleich, sich stärker als diese in äquimolekularer Konzentration auswirken, weil die Diffusionsgeschwindigkeit der Nichtleiter geringer ist, als die der Elektrolyte (vgl. *Heymann*).

Nutritive Wirkungen können bei Untersuchungen am überlebenden Darm, wie den vorliegenden, nur dann eine Rolle spielen, wenn es sich um Monosaccharide handelt, da nur diese als Energiespender unmittelbar von der Zelle verwertet werden. Hierbei können bereits geringe Änderungen in der Konstitution von biologischer Bedeutung sein. So zeigten *Neukirch* und *Rona*, daß Traubenzucker oder Mannose einen stark fördernden Einfluß auf die Pendelbewegungen des in Tyrodelösung suspendierten *Kaninchen*darmes ausüben, die Fruktose dagegen keine, die Galaktose fast keine Wirkung besitzen. Dieses verschiedene Verhalten brachten die Autoren mit der Fähigkeit der Darmzelle in Zusammenhang, die erstgenannten Zuckerarten weitgehend zerstören zu können, während die isolierte Darmschlinge Lävulose, Di- und Polysaccharide in nachweisbarem Grade nicht abzubauen vermag. Die Zunahme der Darmbewegungen nach Zufuhr von Glukose darf jedoch keineswegs auf deren nutritive Wirkung ausschließlich bezogen werden, da nach Unterdrückung der Bewegungen durch Sauerstoffmangel der Zuckerverbrauch — ohne daß Speicherung stattfindet — kaum vermindert ist *(Heymann)*.

Weiterhin ist bemerkenswert, daß sich z. B. der Darm der *Katze* gegenüber Glukose ganz anders verhält, als derjenige des Kaninchens. *Magerl* beobachtete, daß bei 0,1%iger Konzentration von Traubenzucker Tonusabfall und Verkleinerung der rhythmischen Kontraktionen (Pendelbewegungen), bei 1%-iger Konzentration Tonusabfall und Stillstand der Pendelbewegungen des Katzendünndarmes auftrat.

Diese kurzen Bemerkungen über die Pharmakologie der Zucker zeigen bereits, wie schwierig es sein wird, eine am lebenden Organismus nach peroraler Zufuhr beobachtete Zuckerwirkung eindeutig auf ihre Ursachen zurückzuführen. Eine derartige Analyse wird durch das Hinzutreten weiterer, noch dazu inkonstanter Faktoren, so besonders der bakteriellen Gärung, fast zur Unmöglichkeit. So erklärt es sich, daß die wenigen Arbeiten, die vom pädiatrisch-klinischen Standpunkt aus den Einfluß der Zucker auf die Darmperistaltik zum Gegenstand haben, weder in den Resultaten selbst, noch in ihrer Deutung eine Übereinstimmung zeigen.

Kasor schloß aus Studien über die Wirkung des Milchzuckers und Rohrzuckers auf den Intestinaltraktus darmgesunder, 9—21 Monate alter Säuglinge mittels der Cannonschen Methode, daß ersterer tatsächlich in spezifischer Weise die Dünndarmbewegungen beschleunige. *Adam* konnte jedoch mit gleicher Methodik bei Prüfung von 5%iger Dextrose, Laktose, Saccharose und löslicher Stärke keinen Wirkungsunterschied der Kohlehydrate unter sich und beim Vergleich mit Kontrollversuchen ohne Kohlehydratzusatz feststellen. In weiteren Untersuchungen mit 30%iger Dextrose, Laktose und löslicher Stärke wurde der Kontrastbrei anfangs zwar rasch, dann aber bedeutend langsamer durch den Dünndarm befördert, als in den Versuchen mit 5%igen Zuckerlösungen und den entsprechenden Kontrollen.

Neuerdings hat *Paffrath* derartige Untersuchungen an Säuglingen wieder aufgenommen. Er fand, daß Stöltzners Kinderzucker im Vergleich zum Soxhletschen Nährzucker eine verzögerte Magenentleerung und eine beschleunigte Dünndarmpassage erkennen lasse und glaubt, diese Unterschiede im pharmakologischen Verhalten der beiden Kohlehydrate mit ihren verschiedenen osmotischen Drucken in gleichprozentigen Lösungen (15%ig) erklären zu können.

Schließlich zeigen zahlreiche Untersuchungen am Erwachsenen und am Tier (Lit. vgl. *Heymann*), daß die perorale Zufuhr größerer Dosen von Mono- und Disacchariden gelegentlich diarrhöische Stuhlentleerungen zur Folge hat, jedoch ist die Wirkung stets unsicher.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Kohlehydrate eine *spezifische* Wirkung auf die motorische Funktion des Darmes ausüben, bietet nach dem Gesagten das Arbeiten am überlebenden Präparat zweifellos die besten experimentellen Voraussetzungen. Wir wählten deshalb für unsere Versuche wiederum die von *Baur* angegebene Methode[1]), die sich gerade bei Studien über die *Peristaltik* außerordentlich bewährt hat; als Versuchstier diente wie früher das Meerschweinchen, dessen Dünndarm sich pharmakologisch dem menschlichen ähnlich verhält (vgl. *Adam*).

In Anlehnung an unsere Untersuchungen über die Eisenhydroxydmolke von Frauen- und Kuhmagermilch interessierte uns die Wirkung der 3- bzw. 6%igen Lösung von Laktose

---

[1]) Vgl. *Catel*, Jahrb. f. Kinderh. *117*. 1927. 33.

[in glukosefreier Tyrodelösung[1])] zunächst am meisten. Jedoch zogen wir zur Prüfung des Einflusses geringer Konzentrationen auch 0,2- und 1%ige Milchzuckerlösungen in die Untersuchungen ein und verglichen die gewonnenen Resultate in entsprechenden Reihenversuchen mit der Wirkung von Glukose, Lävulose (pur. krist. Merck), krist. Kochzucker, Saccharose pur. und Soxhletschem Nährzucker.

Versuchergebnisse.

Im ganzen wurden — zum Teil gemeinsam mit Frau Dr. *Luig* — 44 Versuche angestellt, die in den Tabellen 1—5 zusammengefaßt sind. Der Darm reagierte auf die verschiedenen Kohlehydrate so gleichmäßig, daß eine gemeinsame Besprechung der Resultate möglich ist. Wir fanden in 30 Versuchen mit *1—6%igen Lösungen* der Kohlehydrate fast gesetzmäßig (27mal) eine deutliche Verschlechterung der peristaltischen Leistung im Vergleich zu derjenigen, die bei Durchströmung des Darmes mit gewöhnlicher Tyrodelösung vorhanden war. Dabei stand der Grad der Abnahme der Förderleistung in keiner Beziehung zur Zunahme der Konzentration der Zuckerlösung, sondern war offenbar abhängig von der wechselnden Empfindlichkeit der Präparate. Diese Verschlechterung der peristaltischen Leistung, die in den einzelnen Versuchen zwischen den Grenzwerten 10 und 88% schwankte, beruhte, wie die Kurven lehren, auf mehreren Ursachen: In einigen Versuchen blieb zwar die peristaltische Kraft etwa die gleiche wie bei der voraufgehenden Durchströmung mit Tyrodelösung (oder nahm sogar zu), aber die peristaltischen Gruppen folgten sich unter dem Einfluß der Kohlehydrate in größeren Abständen, was ein Absinken der Förderleistung in der Zeiteinheit zur Folge haben mußte (vgl. z. B. Abb. 3 und 5). In dem größeren Teil der Versuche beobachteten wir jedoch eine direkte Verminderung der peristaltischen Energie. Die Zahl der in einer Gruppe vereinigten Wellen verringerte sich oder die Amplitude der einzelnen Wellen wurde kleiner, so daß sich die Förderleistung auch dann verringern mußte, wenn die Gruppen in kleineren Intervallen auftraten, als es bei Durchströmung mit Tyrode der Fall war (vgl. z. B. Abb. 2 und 4).

Nur in 3 von 30 Versuchen — und zwar bei Einwirkung von 1%iger Lävulose-, 1%iger Kochzucker- und 3%iger Nährzucker-Tyrodelösung — beobachteten wir gegenüber der Durch-

[1]) Zusammensetzung: vgl. *Catel,* Jahrb. f. Kinderh. *126.* 1930. 132.

Tabelle 1. ***Traubenzucker.***

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden: Förderleistung betrug in		Berechnet: Förderleistung betrug in 100 Min.	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
		Min.	ccm	ccm			
1.	30	17 25	48 43	282 172	Tyrode Tyrode + 0,2 % Glukose	— 39	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch folgen sich die Gruppen in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode.
2.	34	33 33 23	43,5 62 61	131 188 265	Tyrode Tyrode + 0,2 % Glukose Tyrode	+ 43	Peristaltische Wellen folgen sich häufiger als bei Durchströmung mit Tyrode.
3.	35	33 44	28 44	85 100	Tyrode Tyrode + 0,2 % Glukose	+ 17	—
4.	39	19 19	29 28	152 147	Tyrode Tyrode + 0,2 % Glukose	— 4	—
5.	38	29 25 21	92 46 47	317 184 223	Tyrode Tyrode + 1 % Glukose Tyrode	— 42	Gruppenrhythmus ändert sich; Förderleistung nimmt ab. Vgl. Abb. 1.
6.	39	28 27	58 39	207 144	Tyrode Tyrode + 1 % Glukose	— 31	—
7.	22	17 24 18	54 48 37	317 200 205	Tyrode Tyrode + 1 % Glukose Tyrode	— 37	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch folgen sich die Gruppen in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode.
8.	7	44 16 24	200 24 72	454 150 300	Tyrode Tyrode + 3 % Glukose Tyrode	— 67	Die peristaltischen Wellen folgen sich zwar etwas häufiger als bei Durchströmung mit Tyrode, jedoch nimmt die Förderleistung ab.
9.	5	25 23 22	26 11,5 17,5	104 50 80	Tyrode Tyrode + 6 % Glukose Tyrode	— 52	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch beträchtliche Abnahme der Förderleistung. Tonussteigerung. Die Förderleistung bleibt bei den ersten peristaltischen Wellen noch sehr gering, allmählich aber erreicht sie wieder dasselbe Maß wie zu Versuchsbeginn.

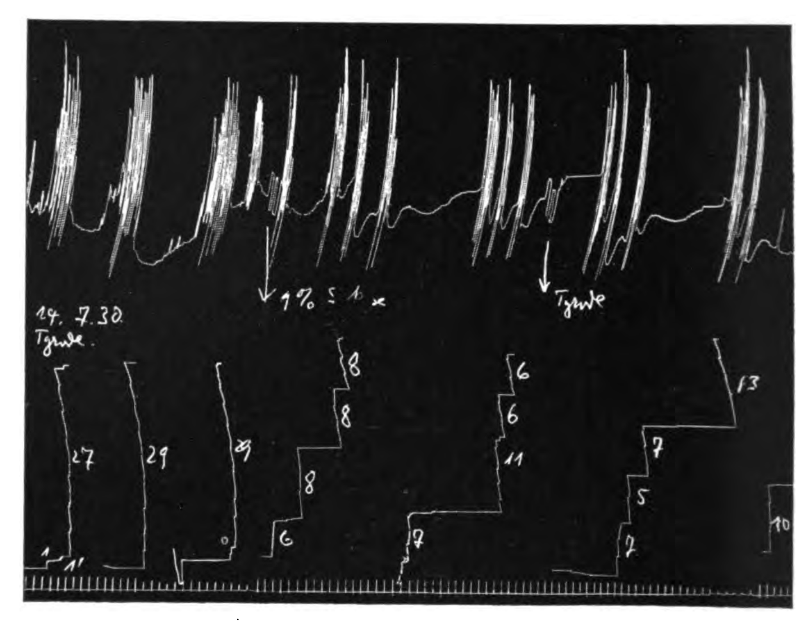


Abb. 1. (Tabelle 1 Nr. 5.) Wirkung von 1% Glukose.

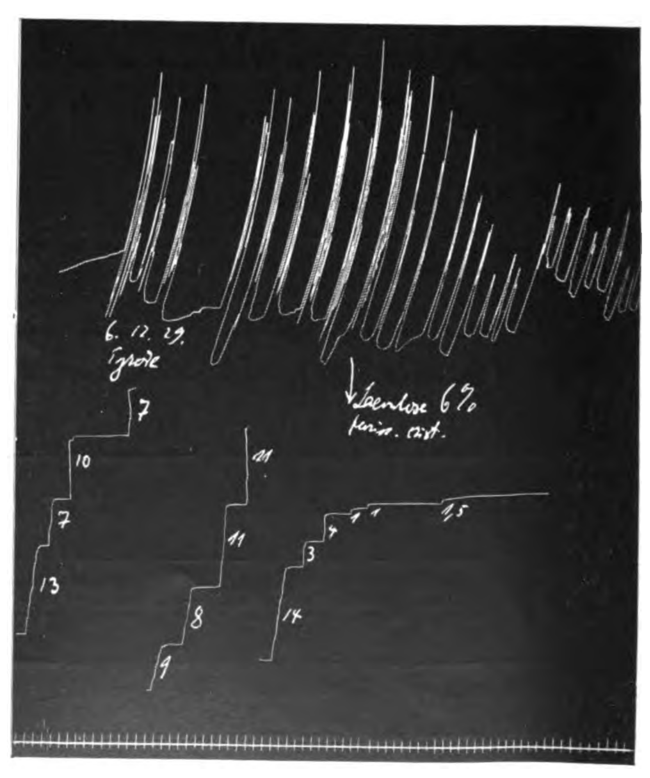


Abb. 2. (Tabelle 2 Nr. 7.) Wirkung von 6% Lävulose.

Tabelle 2. *Lävulose.*

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden: Förderleistung betrug in Min.	Gefunden: Förderleistung betrug in ccm	Berechnet: Förderleistung betrug in 100 Min. ccm	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
1.	30	34	134	400	Tyrode		
		21	45	214	Tyrode + 0,2 % Lävulose	— 46	Gruppenrhythmus erhalten. Gruppen jetzt bedeutend schwächer als bei Durchströmung mit Tyrode. Abnahme der Förderleistung
		17	48	282	Tyrode		
2.	36	35	89	254	Tyrode		
		28	39	140	Tyrode + 0,2 % Lävulose	— 45	Gruppenrhythmus erhalten. Förderleistung gut. Gruppen folgen sich in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode. Deshalb Abnahme der Förderleistung.
		48	64	133	Tyrode		Dasselbe Kurvenbild wie bei Durchströmung mit Lävulose.
3.	22	18	37	205	Tyrode		
		21	36	171	Tyrode + 1 % Lävulose	— 17	—
4.	21	63	66	105	Tyrode		
		40	58	145	Tyrode + 1 % Lävulose	+ 38	Gruppenrhythmus unverändert. Zunahme der Förderleistung.
		23	28	121	Tyrode		
5.	21	23	28	121	Tyrode		
		27	26	96	Tyrode + 3 % Lävulose	— 21	—
6.	12	32	130	406	Tyrode		
		28	48	171	Tyrode + 3 % Lävulose	— 58	Gruppenrhythmus erhalten. Gruppen werden immer schwächer. Deshalb Sinken der Förderleistung. Deutliche Tonussteigerung.
		21	0	0	Tyrode		Es tritt keine Erholung unter Tyrode auf, auch nicht nach Ausspülen des Darmes durch vorübergehende Druckerhöhung. Peristaltische Wellen nur noch angedeutet; Förderleistung ist gleich Null.
7.	25	27	76	281	Tyrode		
		30	10,5	35	Tyrode + 6 % Lävulose	— 88	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch sind die peristaltischen Wellen schwach. Mäßige Tonussteigerung. Förderleistung fehlt schließlich völlig. Vgl. Abb. 2.

Tabelle 3. ***Milchzucker.***

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden: Förderleistung betrug in Min.	Gefunden: Förderleistung betrug in ccm	Berechnet: Förderleistung betrug in 100 Min. ccm	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
1.	31	40 22 18	60 35 12	150 160 67	Tyrode Tyrode + 0,2 % Laktose Tyrode	+ 7	Gruppenrhythmus unverändert. Tonussteigerung.
2.	32	30 37 31	46 36 16	153 97 51	Tyrode Tyrode + 0,2 % Laktose Tyrode	— 37	Gruppen erhalten, jedoch treten sie in viel größeren Zwischenräumen als bei Durchströmung mit Tyrode auf. Förderleistung gut. Vgl. Abb 3. Dasselbe Kurvenbild wie bei Durchströmung mit Laktose.
3.	37	34 29	62 51	182 176	Tyrode Tyrode + 0,2 % Laktose	— 3	—
4.	38	21 35	47 45	223 129	Tyrode Tyrode + 1 % Laktose	— 42	Gruppenrhythmus unverändert.
5.	11	40 34 24	151 63 40	378 185 166	Tyrode Tyrode + 1 % Laktose Tyrode	— 51	Gruppen folgen sich in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode; Amplitude und Förderleistung geringer; mäßige Tonussteigerung.
6.	2	34 28 15	133 36 2,5	391 128 17	Tyrode Tyrode + 3 % Laktose Tyrode	— 68	Peristaltische Gruppen erhalten, werden jedoch immer schwächer. Weitere Abnahme der periodisch auftretenden Peristaltik. Verkleinerung der Amplitude; Förderleistung sinkt fast auf Null.
7.	3	41 33 27	152 109 79	370 333 292	Tyrode Tyrode + 3 % Laktose Tyrode	— 10	Gruppenrhythmus unverändert.
8.	3	27 28	79 23	292 82	Tyrode Tyrode + 6 % Laktose	— 72	—
9.	4	25 32	57 36	228 112	Tyrode Tyrode + 6 % Laktose	— 51	Geringe Tonussteigerung.

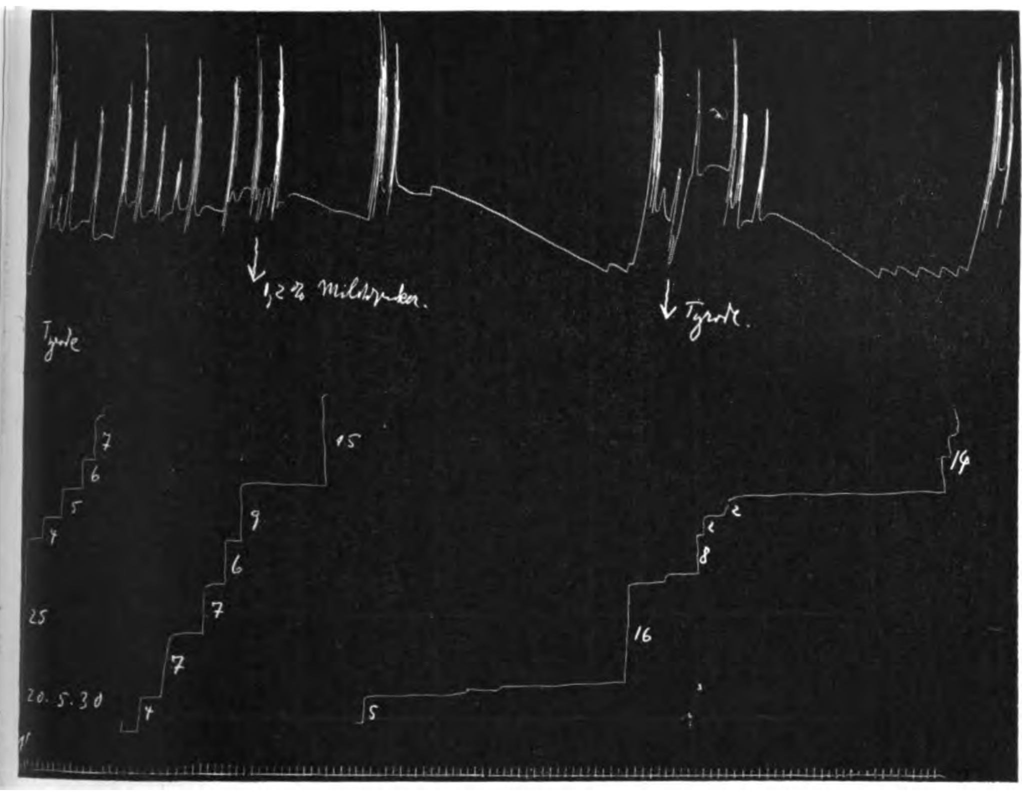


Abb. 3. (Tabelle 3 Nr. 2.) Wirkung von 0,2% Milchzucker.

strömung mit einfacher Tyrodelösung eine deutliche Steigerung der Förderleistung, die bei gleichbleibendem oder verändertem Rhythmus der sich folgenden peristaltischen Gruppen stets auf einer Zunahme der peristaltischen Kraft der Einzelwellen beruhte. Wiederholung dieser Versuche führte jedoch regelmäßig zu der beschriebenen Herabsetzung der peristaltischen Funktion.

In *0,2%igen Konzentrationen* bewirkten die Kohlehydrate etwas häufiger (in 4 von 14 Versuchen) eine Zunahme der Förderleistung gegenüber der zuckerfreien Tyrodelösung. Hierbei blieb der Rhythmus der peristaltischen Gruppen etwa derselbe wie bei Durchströmung mit der Tyrodelösung, die Zunahme der in der Zeiteinheit geförderten Flüssigkeitsmenge beruhte wiederum auf einer Leistungssteigerung der einzelnen peristaltischen Wellen. Besonders bemerkenswert erscheint uns die Feststellung, daß nicht nur der als Energiespender direkt in Frage kommende Traubenzucker (vgl. Tab. 1, Nr. 2 und 3), sondern auch *Disaccharide* (Laktose und Kochzucker) gelegentlich erregend auf die Peristaltik wirken können (vgl. Tab. 3, Nr. 1 und Tab. 4, Nr. 1).

Tabelle 4. *Kochzucker und Saccharose.*

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden: Förderleistung betrug in Min.	Gefunden: Förderleistung betrug in ccm	Berechnet: Förderleistung betrug in 100 Min. ccm	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
1.	31	18 16	12 17	67 106	Tyrode Tyrode + 0,2% Kochzucker	+ 58	Gruppenrhythmus erhalten. Peristaltik verstärkt. Tonussteigerung.
2.	33	44 36 22	139 82 71	316 288 323	Tyrode Tyrode + 0,2% Kochzucker Tyrode	— 9	—
3.	34	23 31	61 67	265 216	Tyrode Tyrode + 0,2% Kochzucker	— 19	Gruppenrhythmus unverändert.
4.	14	64 54	186 125	290 231	Tyrode Tyrode + 1% Kochzucker	— 20	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch folgen sich die Gruppen in etwas größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode. Peristaltik bleibt kräftig, Förderleistung infolgedessen sehr gut.
5.	10	58 55	48 64	83 116	Tyrode Tyrode + 1% Kochzucker	+ 40	Peristaltische Gruppen folgen sich zwar in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode, aber die Peristaltik verstärkt sich so, daß die Förderleistung größer ist als bei Durchströmung mit Tyrode.
6.	8	49 28	85 35,5	173 126	Tyrode Tyrode + 3% Kochzucker	— 28	Peristaltische Gruppen treten häufiger auf als bei Durchströmung mit Tyrode, Förderleistung sinkt jedoch. Vgl. Abb. 4.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden: Förderleistung betrug in Min.	Gefunden: Förderleistung betrug in ccm	Berechnet: Förderleistung betrug in 100 Min. ccm	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
7.	13	24 28 36	52 47 39	216 168 108	Tyrode Tyrode + 3% Kochzucker Tyrode	— 23	—
8.	13	36 13	39 2	108 15	Tyrode Tyrode + 6% Kochzucker	— 86	Peristaltische Wellen treten zwar häufiger auf als bei Durchströmung mit Tyrode, jedoch sind sie so schwach, daß die Förderleistung fast auf Null absinkt.
9.	9	37 84	54 95	146 113	Tyrode Tyrode + 6% Kochzucher	— 23	Unter dem Einfluß des Kochzuckers wird die Peristaltik sehr viel stärker, jedoch folgen sich die peristaltischen Gruppen in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode. Deshalb sinkt die Förderleistung. Vgl. Abb. 5.
10.	15	50 54	95 50	190 92	Tyrode Tyrode + 1% Saccharose	— 52	Gruppenrhythmus erhalten; peristaltische Gruppen folgen sich in größeren Abständen als bei Durchströmung mit Tyrode.
11.	23	49 41	55 36,5	112 89	Tyrode Tyrode + 3% Saccharose	— 21	Vgl. Abb. 6.
12.	24	31 31	28 11	90 35	Tyrode Tyrode + 6% Saccharose	— 61	Gruppenrhythmus erhalten, jedoch sind die peristaltischen Wellen schwächer als bei Durchströmung mit Tyrode.

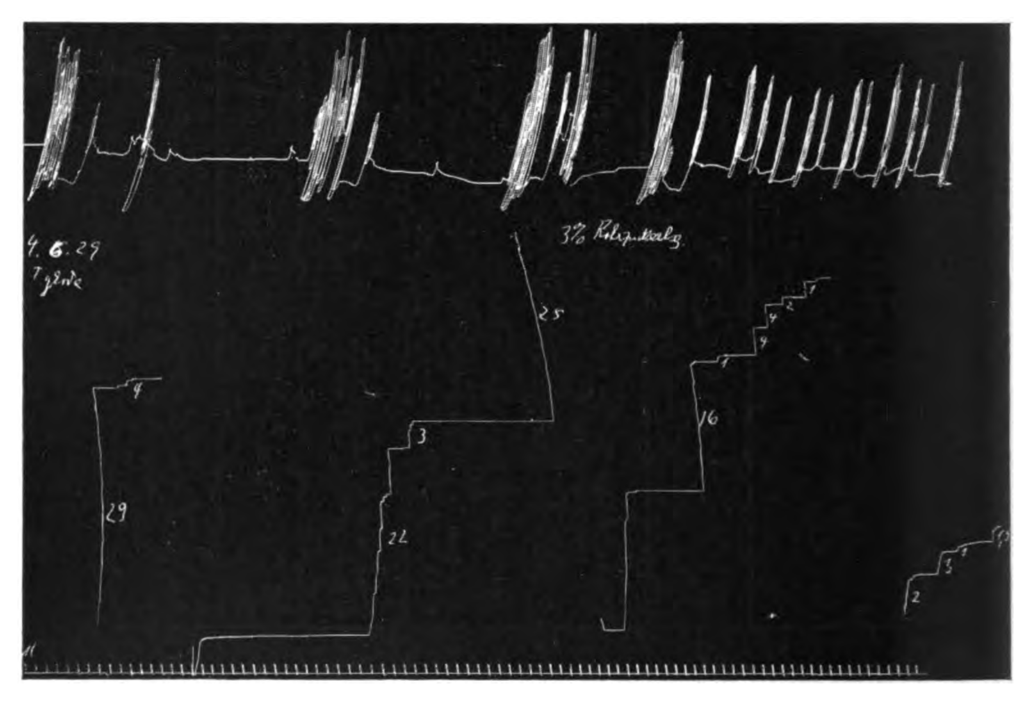


Abb. 4. (Tabelle 4 Nr. 6.) Wirkung von 3% Rohrzuckerlösung.

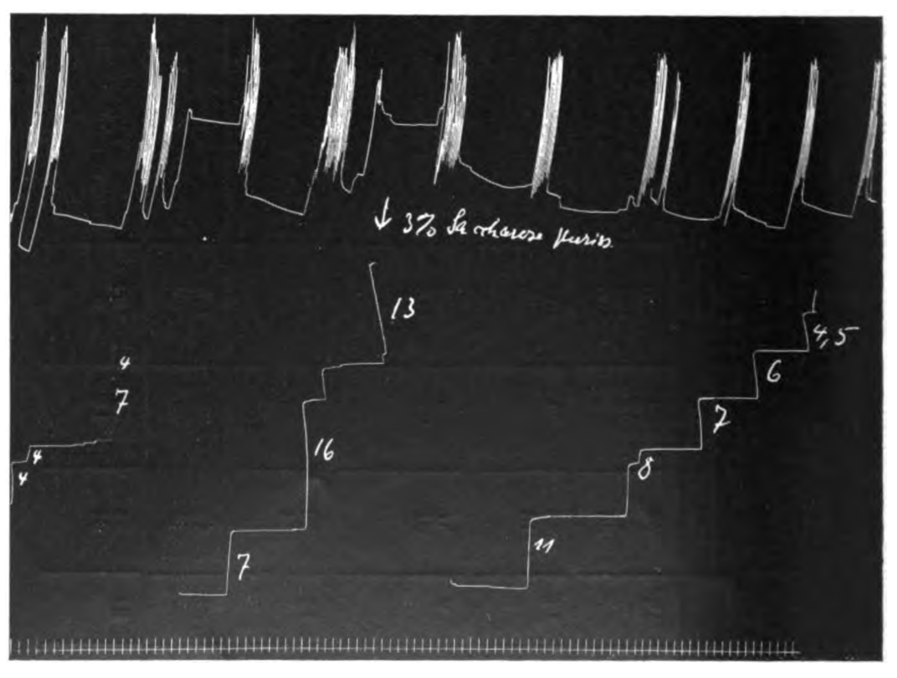


Abb. 6. (Tabelle 4 Nr. 11.) Wirkung von 3% Saccharose.

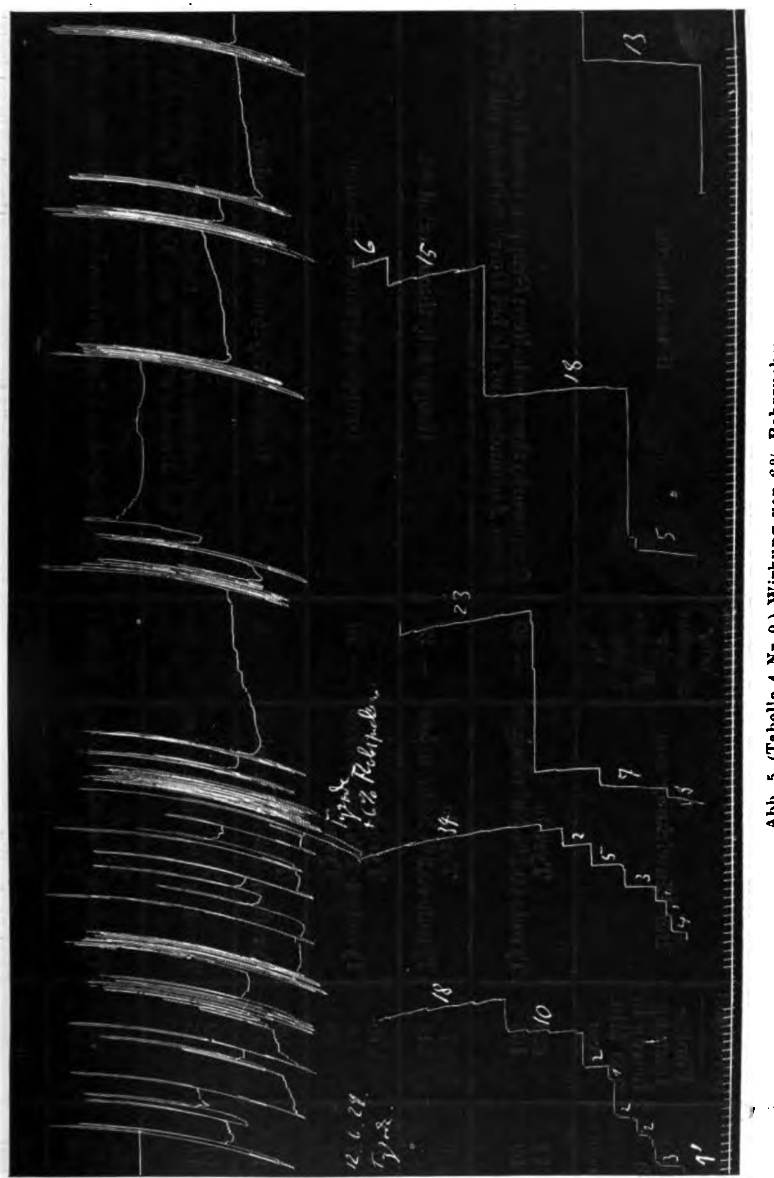


Abb. 5. (Tabelle 4 Nr. 9.) Wirkung von 6% Rohrzucker.

In einigen Versuchen kam es unter dem Einfluß der Kohlehydrate zu einer *Tonus*steigerung, die in keiner Beziehung stand zur Art des Zuckers oder zu dessen Konzentration.

Mehrfach prüften wir schließlich die Frage, ob die unter dem Einfluß der Kohlehydrate auftretende Verschlechterung der peristaltischen Funktion einen *reversiblen* Vorgang darstelle. Dabei ergab sich, daß sich in dieser Beziehung die beiden unter-

Tabelle 5. *Soxhlets Nährzucker.*

Laufende Nr.	Protokoll-Nr.	Gefunden Förderleistung betrug in Min.	Gefunden Förderleistung betrug in ccm	Berechnet Förderleistung betrug in 100 Min. ccm	Bei Einwirkung von	*Zunahme oder Abnahme der Förderleistung* %	Bemerkungen
1.	33	22 54	71 89	323 165	Tyrode Tyrode + 0,2 % Nährzucker	— 49	Gruppenrhythmus erhalten; Gruppen treten in etwas größeren Abständen auf als bei Durchströmung mit Tyrode.
2.	40	23 27	110 85	478 315	Tyrode Tyrode + 0,2 % Nährzucker	— 34	Gruppenrhythmus erhalten.
3.	20	40 28 41	110 17 39	275 61 95	Tyrode Tyrode + 1 % Nährzucker Tyrode	— 78	Gruppenrhythmus erhalten.
4.	20	41 37	39 28,5	95 77	Tyrode Tyrode + 3 % Nährzucker	— 19	Gruppenrhythmus unverändert.
5.	18	56 33	61 15	109 45	Tyrode Tyrode + 3 % Nährzucker	— 59	Gruppenrhythmus erhalten, Peristaltik jedoch schwächer als bei Durchströmung mit Tyrode. Vgl. Abb. 7.
6.	17	37 28 19	90 110 58	243 392 305	Tyrode Tyrode + 3 % Nährzucker Tyrode	+ 61	Gruppenrhythmus fast unverändert. Peristaltik verstärkt.
7.	17	19 24	58 40	305 166	Tyrode Tyrode + 6 % Nährzucker	— 46	Gruppenrhythmus erhalten, peristaltische Wellen jedoch schwächer als bei Durchströmung des Darmes mit Tyrode.

suchten Monosaccharide geradezu entgegengesetzt verhielten: während in den Versuchen mit Glukose das Wiederdurchströmen des Darmes mit gewöhnlicher Tyrodelösung regelmäßig eine Erholung des Präparates bewirkte, die bald mehr, bald weniger vollständig war, machte in den Versuchen mit Lävulose die Lähmung auch nach Übergang auf die zuckerfreie Tyrodelösung fast regelmäßig noch weitere Fortschritte (vgl. Tab. 1 und 2).

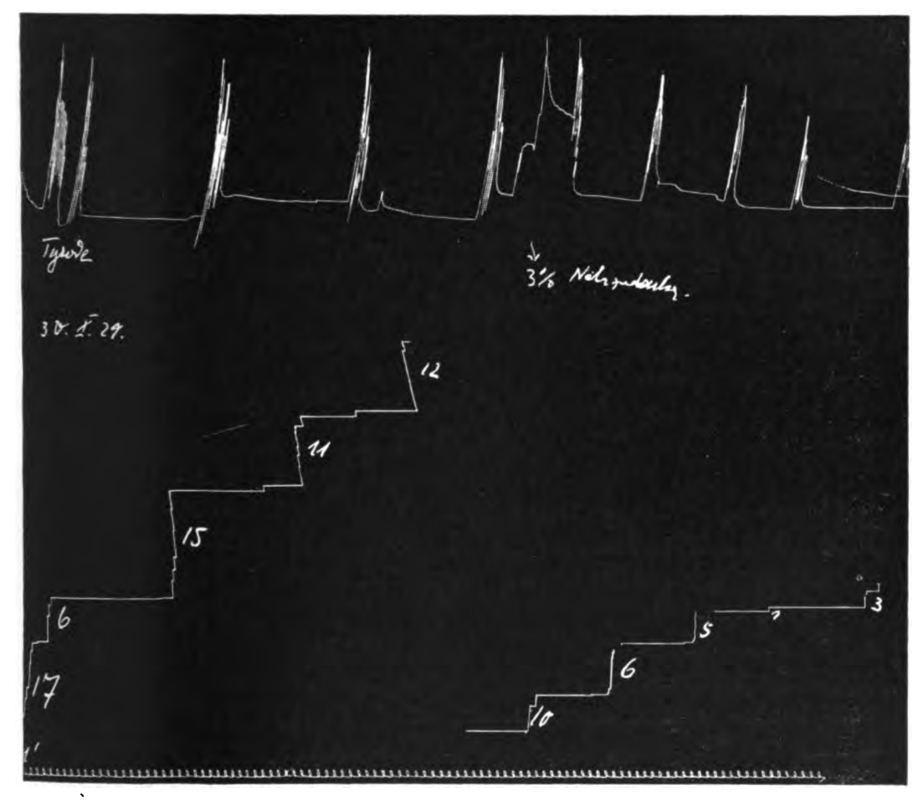


Abb. 7. (Tabelle 5 Nr. 5.) Wirkung von 3% Soxhletschem Nährzucker.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Unsere Versuche führen zu dem Ergebnis, daß Mono- und Disaccharide in kleinen Konzentrationen (0,2—1%) mitunter einen erregenden Einfluß auf die peristaltische Funktion des überlebenden Meerschweinchendünndarmes ausüben können, meist jedoch eine lähmende Wirkung entfalten, die in größeren Konzentrationen (3—6%) stets vorhanden ist. *Rona* und *Neukirch* deuteten ihre Befunde, daß 0,5—1‰ige Glukose im Gegensatz zu gleichprozentigen Lösungen von Lävulose und Di-

sacchariden eine Zunahme der Darmbewegungen hervorruft, als eine nutritive Wirkung, da sie gleichzeitig mit einem Verbrauch von Zucker einherging. Erfuhr diese Auffassung bereits durch die Feststellung, daß nach Unterdrückung der Darmbewegungen der Zuckerverbrauch kaum vermindert ist, eine Einschränkung, so verliert sie durch unsere Beobachtungen, daß auch *Di*saccharide erregend wirken können, weiterhin an wesentlicher Bedeutung. Daß die gelegentliche Zunahme der Förderleistung, die wir gerade in den geringsten Konzentrationen am häufigsten beobachteten, nicht auf osmotischen Einflüssen beruhen kann, bedarf kaum der Erwähnung.

Wir gehen also nicht fehl, wenn wir die beschriebenen Wirkungen in erster Linie als *spezifische* pharmakologische Wirkungen der Zucker auf die Darmperistaltik deuten, deren *Wesen* in einer *Beruhigung* der Motorik liegt. Die — nicht gesetzmäßig auftretende — Wirkungsumkehr bei Anwendung geringer Konzentrationen könnte mit der pharmakologischen Regel von der antagonistischen Wirkung kleiner und großer Dosen in Zusammenhang gebracht werden.

Mit der Auffassung eines spezifischen Einflusses der Kohlehydrate auf die motorische Funktion des Darmes steht nicht nur das Ergebnis von Tierversuchen anderer Autoren (*Adam, Magerl, Cohnheim* u. a.) in guter Übereinstimmung, sondern auch die mehrfach bestätigte klinische Tatsache, daß größere Zuckermengen auf die Motilität und Sekretion des *Magens* hemmend wirken.

Wenn andererseits in Untersuchungen am Menschen und am Tier wiederholt beobachtet wurde, daß perorale Darreichung von Mono- und Disacchariden das Auftreten diarrhöischer Stühle zur Folge haben kann, so dürften als Ursache für die Peristaltikbeschleunigung nicht die Zucker selbst, sondern in erster Linie die bei dem bakteriellen Abbau derselben entstehenden Stoffe (z. B. flüchtige Fettsäuren) in Frage kommen.

Versuche am überlebenden Froschherzen.

Die Auffassung, daß die beschriebenen Wirkungen der Kohlehydrate auf den überlebenden Darm spezifisch pharmakologischer Art sind, führte zu der weiteren Frage nach ihrem Angriffspunkt. Ob die Zucker die glatte Muskulatur des Darmes direkt oder auf dem Wege über das vegetative Nervensystem beeinflussen, glaubten wir am besten durch vergleichende Untersuchungen am Herzen, dessen nervöse Versorgung derjenigen

des Darmes anatomisch gleich, funktionell aber entgegengesetzt ist, entscheiden zu können. Wir wählten die von *Straub* angegebene Methode am überlebenden Froschherzen[1]). Regelmäßig wurden mit demselben Präparat (nur von Eskulenten gewonnen) mehrere Versuche angestellt. Die Kohlehydrate wurden 0,2- bis

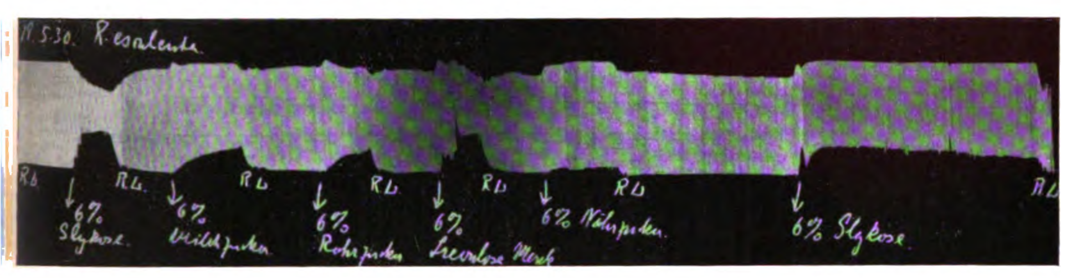
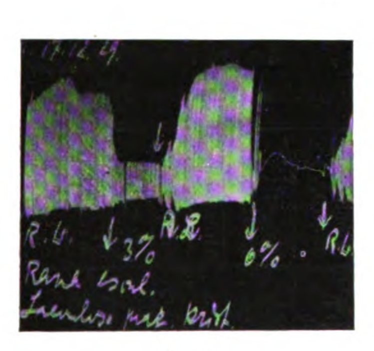


Abb. 8.

6%ig in gewöhnlicher Froschringerlösung[2]) gelöst; geprüft wurden wie am Darm Glukose, Lävulose, Kochzucker, Saccharose, Laktose und Soxhlets Nährzucker.

Merkwürdigerweise führten die Untersuchungen je nach der Jahreszeit, in der sie angestellt wurden, zu verschiedenen Er-





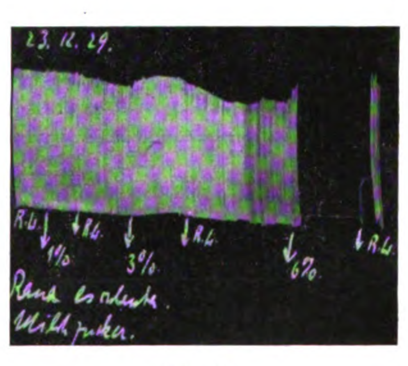


Abb. 9. Abb. 10. Abb. 11.

gebnissen. In den *Sommer*monaten (Versuche im Mai und Juli) hatte der Zusatz der Zucker zur Ringerlösung (36 Versuche) meistens (28mal) eine positiv inotrope Wirkung zur Folge (vgl. Abb. 8.), die bald mehr, bald weniger ausgesprochen war; Kammerstillstand in Systolestellung trat niemals auf; 5- bzw. 6%ige Milchzuckerlösung rief je 1mal außer der positiv

[1]) Vgl. *Catel*, Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1930. 132.
[2]) Zusammensetzung: vgl. *Catel*, Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1930. 132.

inotropen Wirkung eine Rhythmusänderung (Frequenzabnahme) hervor. In 6 Versuchen erwiesen sich 0,2- und 1%ige Zuckerlösungen als wirkungslos. Nur in 2 Versuchen — mit 5- (bzw. 6-) %iger Lävuloselösung — beobachteten wir nach primärer, schnell vorübergehender systolischer Reizung eine deutliche Abnahme der Amplitude in Diastolestellung des Ventrikels (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6.

Einwirkung der Zucker auf das Herz von Sommerfröschen.

	0,2 %		1 %				5 und 6 %			
	Keine Wirkung	Positiv inotrop.	Keine Wirkung	Positiv inotrop.	Negativ inotrop.	Abnahme der Frequenz	Keine Wirkung	Positiv inotrop.	Negativ inotrop.	Abnahme der Frequenz
Glukose	⊖ ⊖			⌓				+ + + + +		
Lävulose . . .		(+)(+)		⌓				(+) + + +	+ +	
Milchzucker . .		+		⌓				⌓ (+) + + +		
Kochzucker . .	⊖ ⊖		⊖					(+) + +		
Soxhlets Nährzucker . . .		+ +	⊖	⌓				+ +		
Gesamtzahl der Versuche:	4	5	2	4				19	2	

⊖ = keine; ⌓ = geringe; (+) = deutliche; + = starke Wirkung.

Tabelle 7.

Einwirkung der Zucker auf das Herz von Winterfröschen.

	1 %				5 und 6 %			
	Keine Wirkung	Positiv inotrop.	Negativ inotrop.	Abnahme der Frequenz	Keine Wirkung	Positiv inotrop.	Negativ inotrop.	Abnahme der Frequenz
Glukose		⌓	(+)				+ + +	
Lävulose		⌓	(+)				+ + +	
Milchzucker	⊖			+			+	+ +
Kochzucker (und Saccharose)	⊖ ⊖	⌓					+ +	+
Soxhlets Nährzucker .	⊖	⌓						+
Gesamtzahl der Versuche:	4	4	2	1			9	4

In den *Winter*monaten (Versuche vom Dezember bis März) fehlte jedoch bei sämtlichen Zuckern in 6%iger Konzentration (13 Versuche) die positiv inotrope Wirkung immer: sie übten entweder einen negativ chronotropen (4mal, vgl. Abb. 12a und 12b) oder negativ inotropen (9mal, vgl. Abb. 9—11) Einfluß auf

das Froschherz aus, der fast ausnahmslos so stark war, daß es zu einem diastolischen Stillstand des Ventrikels kam. Diesem ging regelmäßig eine kurze Periode beschleunigter Kammeraktion mit Neigung zu positiv inotroper Stellung voraus (vgl. z. B. Abb. 9). In den Versuchen mit negativ chronotroper Wirkung war die Abnahme der Frequenz mitunter verknüpft mit geringer Vergrößerung der Amplitude. In 1%iger Konzentration (11 Versuche) riefen die Zucker an den Herzen von Wintereskulenten diese Wirkungsumkehr nicht so gesetzmäßig hervor wie in den höheren Konzentrationen: 4mal beobachteten wir keine Wirkung auf das Froschherz, 4mal eine schwach positiv inotrope, 3mal eine negativ inotrope oder chronotrope Wirkung (vgl. Tab. 7).

In allen Versuchen war die pharmakologische Wirkung nach Auswaschen des Präparates mit Ringerlösung reversibel.

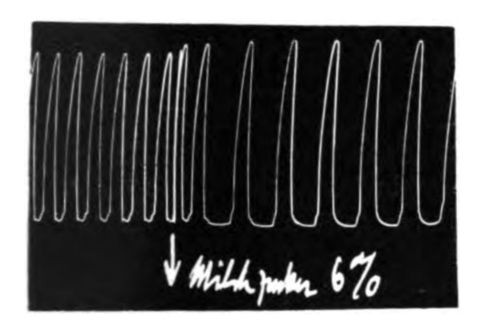


Abb. 12 a.

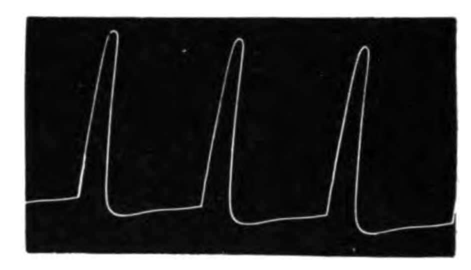


Abb. 12 b.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die in einer früheren Arbeit[1]) auf Grund von Laktoseversuchen bereits ausgesprochene Vermutung, daß die Herzen der Sommerfrösche auf denselben Zucker anders reagieren als die der Winterfrösche, findet durch die vorliegenden Untersuchungen eine weitgehende Bestätigung. Diese interessante Tatsache dürfte am ehesten mit dem veränderten Stoffwechsel, besonders der veränderten Inkretbildung während des Winterschlafes in Zusammenhang stehen. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits 1928 von *Kisch* mitgeteilt. Er stellte für bestimmte „stoffwechselkritische" Zeiten (Ende Mai bis Ende Juli) eine außerordentliche Empfindlichkeit des Froschherzens für eine Verminderung des $CaCl_2$-Gehaltes der Nährlösung fest, die in an-

[1]) *Catel*, Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1930. 132.

deren Zeiträumen nicht bestand. Neuerdings fanden *Weigert* und *Nakashima* eine bemerkenswerte Verknüpfung der optischen und photochemischen Eigenschaften ihrer Sehpurpurpräparate mit dem biologischen Zustand der Versuchstiere (Winter- bzw. Sommerfrösche).

Vielleicht erklären Abweichungen des bioenergetischen Zustandes (Kisch) des Kindes vom Erwachsenen mehrfach beobachtete Besonderheiten der pharmakologischen Wirkungen im Kindesalter.

Nach diesen Feststellungen dürfen beim Vergleich der Wirkung der Kohlehydrate auf Froschherz und Warmblüterdarm nur die Ergebnisse von Versuchen an Sommerfröschen berücksichtigt werden, bei denen ein normaler Stoffwechsel vorausgesetzt werden kann. Da diese Versuche lehren, daß auch 0,2- und 1%ige Zuckerlösungen eine positiv inotrope Wirkung ausüben können, halten wir diese nicht für osmotisch, sondern wie am Darm für spezifisch pharmakologisch. Da weiterhin der am Froschherzen positiv inotrop gerichtete Einfluß der Zucker ihrer beruhigenden Wirkung auf den Magendarmkanal gegenübersteht, so möchten wir die eingangs gestellte Frage nach dem Angriffspunkt der Kohlehydrate dahin beantworten, *daß die Zucker ihre peristaltiklähmende Wirkung über das vegetative Nervensystem entfalten.*

Die Wirkung der Zucker zeigt zweifellos vielfache Übereinstimmung mit derjenigen des Kalziums, die am Froschherzen so weit geht, daß nach den Untersuchungen von *Pietrowsky* eine 5%ige Rohrzuckerlösung das Kalziumchlorid der Ringerlösung vollständig zu ersetzen vermag. Da das Kalzium als ein sympathikotropes Pharmakon angesprochen wird, versuchten wir schließlich noch experimentell zu entscheiden, ob die Wirkung der Kohlehydrate auf das Herz ähnlich dem Kalzium die Folge einer Sympathikusreizung oder vielmehr der Ausdruck einer Vaguslähmung ist. Diese noch nicht abgeschlossenen Versuche sollen später besonders mitgeteilt werden; hier sei nur erwähnt, daß wir am Beispiel des Milchzuckers zeigen konnten, daß sein positiv inotroper Einfluß durch Zusatz von Gynergen [Ergotamin[1])] zur laktosehaltigen Ringerlösung völlig unterdrückt werden kann.

---

[1]) 15 gtt. einer 0,05%igen Lsg. von Ergotamin auf 1 ccm der laktosehaltigen (6%) Ringerlsg.

Zusammenfassung.

1. Kohlehydrate — geprüft wurden Glukose, Lävulose, Laktose, Kochzucker, Saccharose und Soxhlets Nährzucker — üben eine *spezifische* pharmakologische Wirkung auf die *motorische* Funktion des Magendarmkanals aus, *deren Wesen in einer Beruhigung der Peristaltik* liegt. In kleineren Konzentrationen (0,2—1%) können Mono- und Disaccharide mitunter erregend wirken. Treten nach peroraler Darreichung von Kohlehydraten diarrhöische Stühle auf, so dürften als Ursache für diese Peristaltikbeschleunigung nicht die Zucker selbst, sondern in erster Linie die bei dem bakteriellen Abbau derselben entstehenden Stoffe (flüchtige Fettsäuren) in Frage kommen.

2. Die Herzen von *Sommer*fröschen reagieren auf 5—6%ige Lösungen der untersuchten Zucker in Ringerlösung fast ausnahmslos *positiv inotrop*, diejenigen von *Winter*fröschen dagegen regelmäßig *negativ inotrop* oder *negativ chronotrop*. Dieses antagonistische Verhalten der Sommer- und Winterfrösche wird als Folge des veränderten Stoffwechsels bzw. veränderter Inkretbildung während des Winterschlafes gedeutet.

3. Die Untersuchungen am Warmblüterdarm und am Herzen der Sommerfrösche zeigen, daß die Kohlehydrate nicht direkt an der Muskulatur angreifen, sondern über das vegetative Nervensystem wirken.

4. Die positiv inotrope Wirkung des Milchzuckers kann durch Ergotamin unterdrückt werden.

Literaturverzeichnis.

Adam, Ztschr. f. Kinderh. *38*. 1924. 386. — *Cohnheim*, Ztschr. f. Biol. *38*. 1899. — *Heymann*, In Heffter, Hdb. d. exp. Pharmakologie. 1927. Bd. 3. — *Kisch*, Klin. Wschr. 1928. S. 2380. — *Magerl*, Pflügers Arch. *202*. 1924. 131. — *Mayerhofer* u. *Stein*, Bioch. Ztschr. *27*. 1910. 376. — *Neukirch* u. *Rona*, Pflügers Arch. *144*. *146*. *148*. 1912. — *Paffrath*, Ztschr. f. Kinderh. *49*. 1930. 641. — *Pietrowsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *85*. 1920. 300. — *Rasor*, Jahrb. f. Kinderh. *96*. 1921. 1. — *Weigert* u. *Nakashima*, Ztschr. f. physikalische Chem. 1930. Abt. B. Bd. 7.

IV.

(Aus der Klinik für Kinderheilkunde der kgl. ung. Stefan-Tisza-Universität in Debrecen [Vorstand: weil. Prof. *Felix v. Szontágh*].)

Über seltener vorkommende schwere postdiphtheritische Nervenerkrankungen.

Von

Dr. LADISLAUS KOSTYÁL,
Assistent.

Ohne Berührung des Wertes der antitoxischen Serumbehandlung der Diphtherie muß doch vorwegs schon festgestellt werden, daß sie in bezug auf die postdiphtheritischen Herz- und Nervenkrankheiten nicht die Hoffnungen erfüllt hat. *Jülich* und andere behaupten sogar, daß seit der Serumtherapie postdiphtheritische Nervenerkrankungen viel häufiger sind, was *Bruns* damit erklärt, daß jetzt eine geringere Zahl der Kinder im akuten Stadium stirbt, also mehrere den Zeitpunkt des Auftrittes von Komplikationen noch erleben. *Combi* betont, daß die energischste Serumtherapie die postdiphtheritischen Lähmungen nicht verhüten kann. Einige empfehlen zwar auch noch bei den Lähmungen die Serumtherapie *(Benedetti)*, dagegen halten sie hauptsächlich die Franzosen *(Renault, Jules, Lévy, Bethoux)* für ganz nutzlos. Andere französische Autoren wollen durch hohe tägliche Serumdosen die Verhütung von Komplikationen erreicht zu haben wissen.

Was die Häufigkeit der postdiphtheritischen Nervenerkrankungen anbelangt, das ist sehr schwer zu beurteilen. Die Launenhaftigkeit des Genius epidemicus et loci bringt es mit sich, daß zu gewisser Zeit und an gewissen Orten die postdiphtheritischen Nervenerkrankungen häufiger, anderswo seltener auftreten. Das dürfte der Grund dafür sein, daß einige diese Komplikation auf 16 %, *Goodall* auf 12 %, *Litvák* auf 10 %, *Henoch* gar auf 5 % setzen.

Ich spreche absichtlich über postdiphtheritische Nervenerkrankungen und nicht über Lähmungen, um schon damit zum

Ausdruck zu bringen, daß wir nicht einer einheitlichen Krankheitsform gegenüberstehen. Unter den bald in ihrer Intensität, bald in ihrer Extensität, klinischer Erscheinung kaleidoskopische Veränderlichkeit zeigenden Erkrankungen fehlt oft jeder gemeinsame Zug, nur die gemeinsame Ätiologie schließt die auseinanderweichenden Krankheitsformen in eine lose Einheit.

Ein Teil dieser Nervenerkrankungen beruht auf Zirkulationsstörungen im Zentralnervensystem, bedingt durch Blutungen aus den durch das Diphtherietoxin geschädigten Gefäßen, durch Thrombosen aus demselben Grund oder durch Embolien aus dem geschädigten Herzen. Solche anatomische Veränderungen bringen zentralbedingte Symptome mit sich, nicht selten in Form von Hemiplegien, und zwar nach *Worster, Drought-Allen* in den ersten 6 Wochen. Über solche postdiphtheritische Hemiplegien berichten *Reiche, Rolleston, Dynkin, Misch, Baginsky, Jochmann, Rimschneider, Jülich* mit ziemlich hoher Mortalität.

Eine andere, und zwar größere Gruppe von Nervenkrankheiten verursachen hauptsächlich entzündliche, zum kleineren Teil degenerative Prozesse.

An den peripherischen Nerven wurden interstitielle und parenchymatöse Entzündungen, Neuritis nodosa, ja sogar arteritische Prozesse *(P. Mayer)* beobachtet worden, ganz gleich wie bei Nervenentzündungen nach Influenza. Zweifellos dominieren bei postdiphtheritischen Nervenerkrankungen die peripherischen Neuritiden, es wäre jedoch ein Irrtum, wollte man diese einfach als Neuritis verbuchen.

Die ersten anatomischen Untersuchungen, welche die Veränderungen des Rückenmarks betrafen, verdanken wir *Charcot* und *Vulpian*. Ihnen folgte eine lange Reihe der Verfasser. Es wurde nachgewiesen, daß die neuritischen Prozesse entlang der Nervenwurzel auch auf das Rückenmark und verlängerte Mark übergreifen. Bei Sektionen waren außer degenerativen Prozessen myelitische Herde im Rückenmark und verlängertem Mark gar nicht so selten anzutreffen, welche auch im Gebiet der spinalen und bulbären Kerne gefunden wurden, ihre eigentümliche Anordnung ist oft mit dem pathologisch-anatomischen Bilde der Poliomyelitis identisch. Die dadurch bedingten klinischen Erscheinungen bereiten oft diagnostische Schwierigkeiten, ja Irrtümer, besonders in Fällen, wo die Anamnese nicht sichere Anhaltspunkte für eine vorausgegangene Diphtherie liefert und man den Kranken nur mit entwickelten Lähmungen

zu Gesicht bekommt. *Tenaglia* und *Litvák* beobachteten je einen Fall mit zweifellos nukleär bedingten Lähmungen, im Falle Litváks bekräftigte die Sektion vollauf die klinischen Feststellungen. Es gibt auch Fälle, bei denen die Veränderungen des Zentralnervensystems dominieren.

Die bald peripheren, bald zentralen, bald — am häufigsten — gemischten anatomischen Veränderungen des Nervensystems drücken ihren Stempel auf das wechselvolle klinische Bild, man kann mit Recht nach *Müller* über *Polyneuromyelitis* sprechen.

Auf eine Anteilnahme des Zentralnervensystems weisen auch die Veränderungen des Liquors hin. *Regan, Joseph* und *Brickhouse* haben neben stets positiven Goldsolreaktionen geringe Globulinvermehrung nachgewiesen, *Babonnaix* und *Pollet* berichten über Eiweiß- und Lymphozytenvermehrung, *Fornara* und *Piero* fanden in 7 Fällen Abweichungen im Liquor, welche nicht mit der Intensität der Lähmungen Schritt hielten. In unseren Fällen beobachteten wir gesteigerten Druck, Zellvermehrung, nebst erhöhtem Eiweiß- besonders Globulingehalt. Die Pándy-Reaktion fiel immer positiv aus, die Nonne-Apelt manchmal, Liquorhäutchen bildete sich in einem Falle, die Zuckerwerte waren auch gesteigert. Die Kolloidreaktion haben ähnliche Abweichungen gezeigt wie bei Poliomyelitis. *Fornara* und *Piero* halten diese Fälle für Poliomyeloenkephalitis. *Roemheld* und *Feer* konnten in einigen Fällen ebenfalls Eiweißvermehrung feststellen.

Auf Grund der Klinik, der Liquorveränderungen und des pathologisch-anatomischen Befundes muß man sagen, daß postdiphtheritische Nervenerkrankungen manchmal von der Poliomyelitis weder klinisch, noch anatomisch, noch laboratoriumsmethodisch differenziert werden können. Andererseits liefern die Lähmungen manchmal dadurch, daß sie immer mehr aufwärts rückten, ganz das Bild der Landry-Paralyse.

Die letztere Erkrankung kann ebensowenig als die postdiphtheritischen Nervenerkrankungen auf eine einheitliche Ursache zurückgeführt werden, die Landry-Paralyse ist ja auch ein pathologischer Sammelbegriff, welchem anatomisch ebenfalls eine periphere, zentrale und eine gemischte Form zugehören. Die myelitische Form ist nach *Sapas* und *Mona* mit der Poliomyelitis identisch; die periphere Form besteht aus polyneuritischen Veränderungen *(Allyn, Leyden, Beriel, Davic, Gordon-Holmes)*. Natürlich können sich beide Formen wechsel-

reich vermischen, nach *Bruns* besonders in der Kindheit. *Holländer* und *Karoliny* hatten zwei Landry-Paralyse-Fälle beobachtet, bei denen klinisch gar nichts auf eine Erkrankung des Zentralnervensystems hingewiesen hat, bei der Sektion fanden sich außer neuritische Veränderungen myelitische Herde. Wieder ein pathologisch-anatomisches Bild, das mit Recht nach *Müller* mit der Bezeichnung Polyneuromyelitis belegt werden kann, ebenso wie die pathologisch ganz gleichen postdiphtheritischen Erkrankungen. Nach *Montzka* sind eben diese Fälle jene, welche von der Heine-Medin-Krankheit unmöglich differenziert werden können.

Zum Glück sind solche schwere Formen, welche teils mit der Landry-Paralyse, teils mit der Poliomyelitis identische Polineuromyelitise sind, nur sehr selten. Nach *Alesen* kommen sie in Prozenten sämtlicher Diphtheriefälle vor. Jene Form der aszendierenden Lähmung, welche auf den Nervus phrenicus oder auf das Atemzentrum übergreifen, sind nach *Schick* und überhaupt nach der ganzen Literatur prognostisch absolut schlecht. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur fand ich eine Angabe von *Alesen,* wonach er einen Fall von Phrenikuslähmung durch wiederholte künstliche Atmung zur Heilung gebracht hat.

Ein Zufall wollte es, daß wir im Laufe eines Jahres zwei schwere aszendierende Polyneuromyelitisfälle beobachten konnten, welche ausheilten. Über diese beiden, ferner über einen geheilten Fall von fast vollständiger Vaguslähmung, möchte ich an dieser Stelle berichten.

Fall 1. Z. B., 11jähriges Kind, wurde am 23. April 1929 auf die Klinik gebracht mit der Angabe, daß es vor 2 Tagen mit Fieber, Schüttelfrost und Halsschmerzen erkrankte. Außer intensiver Infiltration der Halslymphdrüsen und der umgebenden Weichteile bestanden bei ihm reichlich sezernierende Nasendiphtherie und eine schwere ausgebreitete Halsdiphtherie. Bakteriologischer Befund: Löffler +. Das Schlucken war stark behindert und schmerzhaft. Sofort bei der Aufnahme wurden 28000 A.E. injiziert.

Am 9. Tage trat eine Lähmung des weichen Gaumens auf, worauf wir außer der üblichen Behandlung noch Strychnin gaben. Am 33. Tage gesellte sich eine Akkomodationslähmung hinzu, und am anderen Tage verschwanden an den unteren Extremitäten die Sehnenreflexe, der Gang wurde ataktisch. Stark arrhythmische Herztätigkeit. Von da an blieb der Zustand ziemlich lange unverändert, nur die Arrhythmie besserte sich, die Extrasystolen wurden spärlicher.

Am 44. Tage, also 12 Tage nach Auftritt der Akkomodationslähmung und der Ataxie, nahm sein Zustand eine schwere Wendung. Schon während der Nacht klagte das Kind über Unwohlsein, hat öfters erbrochen, und am Morgen

war eine Lähmung des äußeren geraden Augenmuskels rechts aufgetreten. Dabei war das Kind auffallend ängstlich, klagte über unerklärliches Unwohlsein, welches auch nach Zubinden des rechten Auges nicht weichen wollte. Vormittags wendete sich der Zustand nach einem neuerlichen Erbrechen, welches wie zuvor von keiner Nausea eingeleitet wurde, zum Katastrophalen. Das Kind, mit zyanotischem Gesicht und scheuem Blick, warf sich unruhig herum und rang aus vollen Kräften nach Luft, bis endlich ein Atmungsstillstand eintrat und das Kind todmüde auf dem Bett lag. Von einer Atmung war keine Spur mehr vorhanden, der Puls ist doch ziemlich voll, zwar leicht arrhythmisch gewesen. Wir schritten zur künstlichen Atmung, das gelähmte Kind schickte uns flehende Blicke zu, die Zyanose ließ etwas nach. Nach Aufhören mit der künstlichen Atmung blieb der furchtbare Atemstillstand fortbestehen. Herztätigkeit gut. Das ganze Bild sprach für eine plötzlich eingetretene zentrale Atmungslähmung, daher griffen wir zur intravenösen Lobelindosierung. Schon während der Injektion konnte eine mächtige Exzitation wahrgenommen werden, die Atmung kehrte jedoch nur nach Eingabe von 1 cg wieder zurück. Es fing an, spontane Atembewegungen zu machen, welche unter großem Kräfteaufwand verzögert vor sich gingen. Nach einer halben Stunde mußten wir von neuem Lobelin geben; die Wirkung trat ebenfalls nach 1 cg ein. Das Kind macht ausgiebige Atmungsbewegungen, das Unwohlsein ist auch etwas gewichen, klagt nur darüber, daß es nur mit großer Mühe Luft bekomme; das Kind war übrigens während des ganzen asphysischen Anfalles am Bewußtsein, in Todesangst verabschiedete es sich von der Umgebung. Nach der zweiten Lobelininjektion besserte sich der Zustand zusehends, die Zyanose ist rasch verschwunden, auch die Blässe wich langsam. Zur Erhaltung der Lobelinwirkung haben wir Koffein, Kampfer und Strychnin dargereicht, welche ja auch das Atemzentrum reizen. Im Laufe des Tages klagt der Patient noch öfters, daß er sich fürchte, er könne müde werden und werde nicht atmen können; tatsächlich konnte zeitweise eine Ermüdung beobachtet werden, so daß wir ihm noch einmal ½ cg Lobelin gespritzt haben, aber nur subkutan. Die höchste Temperatur war an diesem Tage 38,5° C, Puls 114. Noch an demselben Tage haben wir beobachtet, daß das Kind nicht schlucken kann, bzw. sich verschluckt und nachher anhaltend eigentümlich kraftlos hustet. Diese Kraftlosigkeit zeigte auf eine Zwerchfellähmung.

Am folgenden Tage gaben wir neuerlich 35000 A.E. und begannen mit einer starken Strychnindosierung. Der asphyktische Anfall meldete sich zwar nicht wieder, aber die Extremitäten verloren sehr viel an Kraft, das Kind kann sie kaum bewegen.

Die Lähmung des Schluckens besserte sich bereits nach 3 Tagen; in dieser Zeit war die Zwerchfellähmung ebenfalls zurückgegangen, 8—9 Tage später war das Kind so weit in Ordnung, daß wir die Ernährung durch die Sonde verlassen konnten. Inzwischen heilte auch die Akkomodationslähmung, und 1—2 Tage nach Rückkehr des Schluckmechanismus ging auch die Abduzenslähmung vollständig zurück. Von da ab geht die Besserung rasch vor sich; nur die auffallende Schwäche der Muskulatur und die Areflexie bleiben zurück, weshalb wir neben Strychnin auch Faradisationen ausführen.

Am 72. Tag der Krankheit geht er beim ersten Gehversuch auf breitem Grund taumelnd mit Pes-planovalgus-Haltung (N.-Tibialis-Parese). Während der folgenden 4 Wochen besserte sich die Ataxie wesentlich, die Sehnenreflexe sind allerdings nur manchmal auszulösen, auch dann mit Hilfe von Kunstgriffen.

Zweifellos standen wir in diesem Falle einer rasch aufsteigenden Lähmung von Landry-Typ, in welchem die so sehr gefürchtete Lähmung des Atemzentrums nicht anhaltend war und das Kind mit Lobelin durch die kritische Zeit hindurchgezogen werden konnte. Erfahrungsgemäß sind bei den postdiphtherischen Lähmungen eben die letzt aufgetretenen von kürzester Dauer, wenn überhaupt eine Heiltendenz vorhanden ist. Ein welch heroisches Mittel wir im Lobelin bei Lähmungen des Atemzentrums besitzen, lehrt uns unser Fall.

Fall 2. L. Sz., 5 jähriges Kind, wurde am 16. September 1929 aufgenommen. Vor 4 Tagen begann seine Krankheit mit Halsschmerzen, Fieber, vor einem Tage traten Atembeschwerden und bellender Husten hinzu. Auswärtig erhielt der Kranke Serum. Es bestanden Halsdiphtherie, mächtig angeschwollene Halslymphdrüsen und ausgesprochener Kehlkopfkroup. Die Atmung wurde immer schwerer; in der Nacht mußten wir zur Tracheotomie schreiten. Durch die Kanüle entleeren sich noch ziemlich lange fibrinöse Pseudomembranfetzen, der Verlauf würde sonst ganz glatt gewesen sein, nur mußten wir die Kanüle länger als die üblichen 7—10 Tage beigehalten; das endgültige Dekanulment konnte erst am Ende der dritten Woche vorgenommen werden.

Inzwischen trat am 15. Tage nach der Aufnahme ohne Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen oder Bewußtseinsstörung eine unerwartete Komplikation auf: die linke obere und untere Extremität, der untere und zu einem gewissen Grade auch der mittlere Ast des linken N. facialis wurden gelähmt. Beim Aufsetzen des Kindes bemerkten wir, daß es sich nicht halten kann. Die gelähmten Extremitäten waren schlaff, ohne Reflexe, Babinsky war jedoch positiv. Nach einigen Tagen wurden die Reflexe auf der gelähmten Seite gesteigerter und 2 Wochen später auch lebhafter als auf der gesunden Seite.

Zu Ende der zweiten Woche nach der Lähmung sind die Reflexe an der gelähmten Seite verschwunden, auch Babinsky konnte nicht ausgelöst werden; das ganze Bild zeigt eine schlaffe Lähmung, und von da an ist die gelähmte untere Extremität auf Druck, passive Bewegung und Faradisation sehr empfindlich. Nachher verschwanden die Sehnenreflexe auch auf der gesunden rechten Seite; auch hier trat Kraftlosigkeit ein, es entwickelte sich eine ausgesprochene Ataxie.

Die am 24. Tage nach der Hemiplegie vorgenommene Lumbalpunktion ergab einen wasserklaren Liquor, in welchem die von *Ambrus* empfohlene Sulfosalizylprobe einen käsigen Niederschlag (+++) hervorrief. Pándy R.: stark positiv (++). Roß Johnes: +. Zucker 86 mg-%. Kolloidreaktionen: Mastix-R.: fast vollkommener Ausfall in den III., IV. Röhrchen. Zellzahl: 38. Fibrinausscheidung: positiv. Die elektrische Untersuchung am Nervus femoralis an der hemiplegischen Seite ergab folgendes Resultat:

Indirekte faradische Reizbarkeit: gut.

Indirekte galvanische Reizbarkeit erhalten, die Reihenfolge der Zukkungen ist: K.I.R., A.I.R., A.S.R., K.S.R., K.I.T.

Direkte faradische Reizbarkeit: herabgesetzt.

Direkte galvanische Reizbarkeit ist erhalten, die Zuckungen sind nicht verzögert, wurmförmig.

Einen Monat nach Auftritt der Hemiplegie, also am 42. Tage nach der Aufnahme, stieg die Temperatur plötzlich auf 38,2° C, die Atmung wurde beschleunigt, und aus dem Klang und der Kraftlosigkeit des Hustens stellten wir eine Zwerchfellähmung fest. Tags darauf gesellte sich noch eine Schlucklähmung hinzu, die eigentümlich blasse, fahle Farbe, das ohne Nausea eintretende Erbrechen zeigten alle auf eine ernste Lage hin. Die peinlichen, erfolglosen Hustenanfälle berauben das Kind der Ruhe, es verliert bald seine Stimme. Ein jeder Schlingversuch verursacht Aspiration, welche lange, peinliche Hustenanfälle hervorruft, so daß wir zur Ernährung durch die Sonde greifen mußten. Das täglich zweimal verabreichte 3—3 mg Lobelin subkutan ist von guter, aber vorübergehender Wirkung. Während der folgenden 8 Tage war das Kind ganz verfallen, ließ Stuhl und Harn unter sich, es bestand kaum eine Hoffnung.

Am 8. Tag endlich trat eine Besserung ein, obwohl der Liquorbefund unverändert schwer blieb; das Schlucken geht gut vor sich, kein Fieber, Atmung etwas ruhiger, und die Stimme kehrt zurück. Von da an bringt die Besserung eine Überraschung nach der anderen mit sich, auch Flüssigkeit kann das Kind schon schlucken, an den hemiplexischen Extremitäten spontane Bewegungen, auch der Patellarreflex kann leicht ausgelöst werden. Allmählich geht die Zwerchfellähmung ganz zurück, das Schlucken wird immer vollkommener, ebenfalls auch die aktiven Bewegungen, Stuhl- und Harnstörungen wurden behoben. Am Ende der 10. Woche verläßt das Kind auf Wunsch seiner Eltern mit in Besserung sich befindender Hemiplegie, Fazialisparese, Areflexie der rechtsseitigen Extremitäten und Ataxie die Klinik. Bei der Entlassung zeigten im Liquor sämtliche Eiweißreaktionen eine Steigerung; Zucker: 112 mg-%, vollkommener Ausfall in den III. und IV. Röhrchen (Mastix-R.). (Meningealer Typ.) Liquorhäutchen.

Als Ursache der Hemiplegie nehmen wir eine Thrombose an, da die Prämissen gegen eine Blutung sprachen, das vollkommen normale Herz aber zur Annahme einer Embolie nicht berechtigte. Die postdiphtheritische Hemiplegie auf Grund einer Thrombose der Gehirnarterien ist ziemlich selten, doch wohlbekannt aus der Literatur. Zu dieser Hemiplegie gesellten sich in der 4.—5. Woche der Krankheit periphere, im großen und ganzen der Pseudotabes peripherica gleiche Symptome, welche auf der hemiplegischen Seite stärker hervortraten, so daß die Hemiplegie in dieser Zeit peripheren Ursprungs erschien (Schlaffheit, Areflexie). Die sorgfältige Beobachtung von Anfang an, die zweifellos zentrale Fazialisparese, ferner der Umstand, daß keine Entartungsreaktion auftrat, weisen auf eine zentrale Hemiplegie hin. Der klinisch und auf Grund des Liquorbefundes als eine Polyneuromyelitis auffaßbare Prozeß aszendierte in der 7. Woche auch auf die Nerven des Rachens und des Kehlkopfes, ging ferner auch auf den Nervus phrenicus über. Anscheinend wurden vom Vagus nur die Herzäste verschont. Die äußerst schwere Erkrankung ging glücklich in eine

Heilung über — nämlich was die aszendierende Polyneuromyelitis anbelangt —, inwiefern dazu außer der sorgfältigen Pflege das Lobelin beigetragen hat, kann nicht entschieden werden (nicht wie im vorigen Falle). Auch hier konnte es beobachtet werden, daß bei der Besserung nach der Kulmination zuerst die zuletzt aufgetretenen Lähmungserscheinungen zurückgingen, und zwar in raschem Tempo.

Fall 3. S. F., 6jähriges Kind, wurde am 4. Oktober 1928 von der Klinik für *Kehl*kopfkrankheiten mit der Anamnese überliefert, daß der Stadtphysikus mit der Aspiration eines Fremdkörpers das Kind eingeliefert hat. Bei der Tracheotomie konnten aus dem rechten Bronchus zwei Traubenkerne entfernt werden. Aus den die Trachea umgebenden Geweben, aus der Trachea selbst entleerte sich reichlich Eiter, weshalb die Operationswunde bis fast an das Jugulum verlängert wurde. Über den proximalen Teil des Sternums kann eine faustgroße Dämpfung überall Pfeifen, Rasseln und stellenweise Krepitation festgestellt werden. Reflexe können kaum ausgelöst werden. Die Röntgenuntersuchung ergab, daß die Dämpfung über dem Sternum einer mediastinalen Flüssigkeitsansammlung entspricht. Die Bronchoskopie (Dr. *Halmágyi*) zeigte keine Kommunikation zwischen Mediastinitis und Trachea. Das Kind erweckte mit über 38° C-Temperaturen, erhöhter Pulsfrequenz, Leukozytose (26500), entschieden links verschobenem Blutbild und Verfallensein den Eindruck eines Schwerkranken. Ein Teil der verschlungenen Speisen wird durch die Kanüle ausgeworfen, teils auch aspiriert, weshalb wir zur Ernährung durch die Sonde übergingen.

Nebst inter- und remittierendem Fieberverlauf entleert sich durch die Kanüle und von der Umgebung reichlich Eiter. Die Behandlung bestand aus der Wundbehandlung, Kanülewechslung, und zweimal gaben wir Salvarsan; übrigens wurde das Kind als ein Pneumonie- und Sepsiskranker behandelt. Binnen 2 Wochen wurde es fieberfrei. Die anfangs 4—5 cm lange, 5—6 cm breite Wundöffnung wurde durch Abstoßung der nekrotischen Teile noch größer. Das Kind ist von nun an subfebril, die substernale Dämpfung war verschwunden; von der vierten Woche angefangen, entleert sich nur spärlicher Eiter. Nach Reinigung der Wundränder ging die Granulation, dann die vollkommene Heilung glatt vor sich, am Ende der siebenten Woche nahmen wir das Dekanulement vor, 3—4 Tage danach blieb auch die Aspiration weg, und 9—10 Tage darauf war die Halswunde ganz verschlossen.

Am Ende der sechsten Woche, als das Kind zuerst das Bett verließ, stellte sich heraus, daß ein ataktischer Gang besteht; die Reflexe konnten kaum oder gar nicht ausgelöst werden, auch der Rachenreflex war stark herabgesetzt. Die Ataxie entsprach nicht einer allgemeinen Entkräftung nach langem Bettliegen, auch war sie noch nach 3—4 Wochen nebst herabgesetzten Reflexen noch immer vorhanden.

Katamnestische Nachforschungen ergaben nun, daß das Kind vor der Aspiration des Fremdkörpers schon kränklich war, hatte Halsschmerzen und Fieber, wurde sogar vom Arzte geimpft. Die Ataxie und Areflexie müssen also als eine postdiphtheritische Erkrankung — Pseudotabes diphtherica — auf-

gefaßt werden, welche infolge Lähmung des Nervus laryngeus superior und Nervus recurrens zur Muskellähmung und Schleimhautanästhesie geführt hat. Die weitere Folge war, daß der Kehlkopfeingang nicht verschlossen werden konnte, die Stimmbänder in einer unbeweglichen mittleren Stellung verharrten, was wiederum zur Aspiration führte. Das ganze Krankheitsbild spricht für eine ausgedehnte Vaguslähmung, worin nur die den Ösophagus und das Herz versorgende Äste keinen Anteil nahmen. Solche Formen von postdiphtheritischen Nervenerkrankungen bilden den Übergang zwischen den scharf lokalisierten und den generalisierten Lähmungen.

In drei Fällen ist uns also gelungen, trotz schwerer Veränderungen die Kinder am Leben zu erhalten. Therapeutisch kommt dem Lobelin und der Sondenernährung große Bedeutung zu.

Literaturverzeichnis.

Alesen, L. A., Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 18. 552. — *Babonneix, L.*, et *L. Pollet*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. 1925. Bd. 18. 827. — *Adler* u. *Hoff*, D. Med. Wschr. 1925. — *Benedetti, Celso*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 14. 439. — *E.s.*, Bd. 15. 414. — *Bruns, Ziehen, Cramer*, Nervenkrankheiten im Kindesalter, S. 375/76, 508—514. — *Comby, J.*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. 1924. Bd. 16. 198. — *Fornara, Piero*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 19. 243. — *Holländer* u. *Karoliny*, Orvosi Hetilap (Ungarn) 1928. Bd. 1. 383. — *Jülich*, Med. Klin. 1922. S. 1261. — *Derselbe*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 14. 501. — *Litvák*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 20. 598. — *Montzka*, Klin. Wschr. 1929. Nr. 2. S. 85. — *Pfaundler-Schloßmann*, Handb. d. Kinderh. Bd. 2. S. 44—45. — *Regan, J.*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 15. 106. — *Renauld, Jules, Pierre, Paul, Levy* et *Louis Bethoux*, Ztrbl. f. Kinderh. 1925. Bd. 18. 827. — *Tenaglia, Guiseppe*, Ztrbl. f. die ges. Kinderh. Bd. 20. 331.

V.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Osaka [Japan].)

Über die diagnostische Verwertbarkeit der Glyzyltryptophanprobe mit dem Liquor bei Meningitis tuberculosa.

Von

Prof. Dr. MICHIO KASAHARA und SHIN-ICHI TAKAISHI.

Die Fermentuntersuchungen, die für Physiologie und Pathologie so große Bedeutung gewonnen haben, machten bisher im allgemeinen vor dem Liquor halt. Daher liegen nur recht spärliche und sehr häufig widersprechende Resultate vor. In letzter Zeit scheint das Interesse am fermentativen Verhalten des Liquors aber im Steigen begriffen zu sein.

Mit Hinsicht auf die große, praktische Bedeutung nimmt der Nachweis des peptolytischen Ferments im Liquor eine Sonderstellung ein. Normalerweise ist dieses Ferment im Liquor nicht enthalten. Im Jahre 1912 berichteten *Lenk* und *Pollak*, daß der Liquor bei Meningitis tuberculosa peptolytisches Ferment in solcher Konzentration enthalte, daß es noch bei Verdünnung des Liquors von 1:200 nachgewiesen werden konnte. Nach ihren Angaben ist es möglich, daß man durch Nachweis dieses Fermentes im Liquor eine sichere Diagnose von Meningitis tuberculosa und Meningitiden anderer Ätiologie stellen kann. *H. Koch* fand im Jahre 1914 dagegen, daß in 6 Fällen von Meningitis tuberculosa die Lumbalflüssigkeit nur in unverdünntem Zustande peptolytisches Ferment enthielt. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit den Angaben von *Pollak* und *Lenk*, daß tuberkulöse Exsudate einen besonders hohen peptolytischen Wert haben. Im Jahre 1914 fand *Mandelbaum*, daß das peptolytische Ferment im Liquor bei tuberkulöser Meningitis zur Verdünnung von 1:40 positiv ist. Im Jahre 1923 teilte *Hillenberg* mit, daß er in 5 von 20 Fällen von Meningitis tuberculosa die Anwesenheit dieses Fermentes nicht nachweisen konnte. Er schloß also, daß die Untersuchung des Liquors nach peptolytischem Ferment diagnostisch nicht verwertbar sei.

Wir prüften die uns zur Verfügung stehenden Spinalflüssigkeiten auf peptolytisches Ferment, und zwar in 31 Fällen von Meningitis tuberculosa. Wenn dies auch nur eine geringe Anzahl von Fällen ist, so liegt doch der Wert darin, daß wir ziemlich übereinstimmende Resultate erhalten haben.

Die Methode, der wir uns zum Nachweis des peptolytischen Fermentes bedienten, ist folgende: Je 0,5 ccm des zu untersuchenden Liquors, der mit physiologischer Kochsalzlösung absteigend verdünnt worden ist, werden mit 0,25 ccm einer 0,1 %igen Glyzyltryptophanlösung zusammengebracht. Die Reagenzröhrchen kommen auf 2 Stunden in den Brutschrank bei 38° C, danach setzt man jedem Röhrchen 2 Tropfen einer 5 %igen Essigsäurelösung und 2 Tropfen einer halbgesättigten Chlorkalklösung zu. Bei Anwesenheit von peptolytischem Ferment tritt eine Rotfärbung der Flüssigkeit auf. Aus dem Grad der Verdünnung des Liquors, bei dem noch ein positives Resultat zu erhalten ist, kann auf die Menge des vorhandenen peptolytischen Ferments geschlossen werden. Die Rotfärbung der Flüssigkeit beruht darauf, daß das Ferment aus dem Glyzyltryptophan Tryptophan abgespalten hat.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Das peptolytische Ferment im Liquor bei Meningitis tuberculosa.

(31 Fälle.)

Fall	Name	Alter	Datum der Untersuchung	Ausfall der Reaktion Verdünnung							
				1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
1	M. O.	5 Jahre	22. Sept.	+	+	+	±	—	—	—	—
2	T. K.	3 J. 3 Mt.	3. Okt.	+	+	+	+	+	—	—	—
			7. „	+	+	+	+	+	—	—	—
3	T. S.	1 J. 5 Mt.	7. „	+	+	+	—	—	—	—	—
			11. „	+	+	+	—	—	—	—	—
4	M. M.	6 Jahre	10. „	+	+	—	—	—	—	—	—
			18. „	+	+	—	—	—	—	—	—
5	K. M.	7 Jahre	5. Nov.	+	+	+	—	—	—	—	—
			8. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			10. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			11. „	+	+	+	+	±	—	—	—
			15. „	+	+	+	+	±	—	—	—
			17. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			18. „	+	+	—	—	—	—	—	—
6	M. T.	5 J. 10 Mt.	24. Okt.	+	+	+	+	+	+	+	—
7	I. U.	3 Jahre	18. Nov.	+	+	+	+	±	—	—	—
			21. „	+	+	+	+	+	+	—	—
			24. „	+	+	+	+	+	+	+	±
8	S. T.	5 Jahre	8. „	+	+	+	+	+	+	—	—
9	M. D.	7 Monate	1. Dez.	+	+	+	+	+	±	—	—

Fall	Name	Alter	Datum der Untersuchung	Ausfall der Reaktion Verdünnung							
				$^1/_1$	$^1/_2$	$^1/_4$	$^1/_8$	$^1/_{16}$	$^1/_{32}$	$^1/_{64}$	$^1/_{128}$
10	K. D.	8 Jahre	2. Dez.	+	+	+	+	—	—	—	—
			10. „	+	+	+	+	+	+	+	—
11	M. M.	7 J. 2 Mt.	16. Aug.	+	+	+	+	+	—	—	—
			22. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			25. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			28. „	+	+	+	+	+	—	—	—
12	M. O.	1 J. 4 Mt.	22. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			25. „	+	+	+	+	+	—	—	—
13	K. D.	1 J. 5 Mt.	23. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			25. „	+	+	+	+	+	—	—	—
14	N. O.	1 J. 3 Mt.	4. Sept.	+	+	+	+	—	—	—	—
15	T. N.	7 J. 5 Mt.	5. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			7. „	+	+	+	+	+	—	—	—
16	O. C.	3 J. 6 Mt.	10. Okt.	+	+	+	+	+	—	—	—
17	K. T.	10 J. 7 Mt.	11. „	+	+	+	+	—	—	—	—
18	Y. O.	2 J. 1 Mt.	15. „	+	+	+	+	+	—	—	—
19	O. S.	3 J. 5 Mt.	26. „	+	+	+	+	+	+	+	—
			29. „	+	+	+	+	+	+	+	—
20	O. M.	1 J. 4 Mt.	28. April	+	+	+	+	+	+	+	—
21	S. M.	1 J. 2 Mt.	30. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			2. Mai	+	+	+	+	+	—	—	—
22	I. I.	1 J. 8 Mt.	8. „	+	+	+	+	—	—	—	—
23	S. K.	10 Monate	9. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			12. „	+	+	+	+	+	—	—	—
			14. „	+	+	+	+	+	+	—	—
			15. „	+	+	+	+	+	+	—	—
24	N. H.	1 J. 8 Mt.	26. „	+	+	+	+	—	—	—	—
25	N. S.	1 J. 8 Mt.	12. Juni	+	+	+	+	+	+	+	+
			13. „	+	+	+	+	+	+	+	+
			15. „	+	+	+	+	+	+	+	+
26	T. M.	11 Monate	5. Juli	+	+	+	+	+	+	+	—
			11. „	+	+	+	+	+	+	+	—
27	H. R.	9 Monate	28. „	+	+	+	+	—	—	—	—
			1. Aug.	+	+	+	+	—	—	—	—
			4. „	+	+	+	+	+	—	—	—
28	K. O.	7 Monate	2. „	+	+	+	+	+	+	+	+
29	A. R.	3 J. 3 Mt.	2. „	+	+	+	+	—	—	—	—
30	Y. S.	3 J. 5 Mt.	3. „	+	+	+	+	—	—	—	—
31	S. S.	12 Monate	15. Febr.	+	+	+	+	+	+	—	—
			16. „	+	+	+	+	+	+	—	—
			19. „	+	+	+	+	+	+	—	—
			20. „	+	+	+	+	+	+	—	—

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, enthält die Lumbalflüssigkeit in verdünntem Zustand in 31 Fällen von Meningitis tuberculosa stets peptolytisches Ferment. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der Angabe von *Koch*, daß man nur in unverdünnten Spinalflüssigkeiten bei tuberkulösen Meningitiden dieses Ferment nachweisen könnte.

Über das Verhalten des peptolytischen Fermentes im Liquor bei eitrigen Meningitiden gibt es fast keine Mitteilungen. Wir untersuchten den Liquor auf dieses Ferment in 3 Fällen von

Pneumokokkenmeningitis und in 6 Fällen von epidemischer Zerebrospinalmeningitis. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 niedergelegt.

Tabelle 2.

Das peptolytische Ferment im Liquor bei eitrigen Meningitiden.
(9 Fälle.)

Fall	Name	Alter	Diagnose	Ausfall der Reaktion Verdünnung							
				1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
1	O. K.	8 Jahre	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	+	+	—	—	—
2	S. M.	6 Monate	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	±	—	—	—	—
3	K. W.	2 Jahre	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	—	—	—	—	—
4	N. T.	2 J. 2 Mt.	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	+	+	+	—	—
5	A. S.	1 J. 9 Mt.	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	+	+	+	—	—
6	S. M.	6 Monate	epid. Cerebrospinal-meningitis	+	+	+	±	—	—	—	—
7	I. Y.	8 Monate	Pneumokokken-meningitis	+	+	+	+	+	—	—	—
8	T. N.	1 J. 7 Mt.	Pneumokokken-meningitis	+	+	+	—	—	—	—	—
9	N. T.	1 J. 7 Mt.	Pneumokokken-meningitis	+	+	—	—	—	—	—	—

Die Resultate zeigen, daß die Lumbalflüssigkeit in verdünntem Zustand bei eitrigen Meningitiden das peptolytische Ferment enthält. Der Wert des peptolytischen Fermentes in der Spinalflüssigkeit ist bei eitriger und tuberkulöser Meningitis fast gleich. Durch den Nachweis dieses Fermentes im Liquor kann man aus diesem Grunde die tuberkulösen und eitrigen Meningitiden nicht differenzieren.

Zusammenfassung.

1. Bei der tuberkulösen Meningitis enthält der Liquor in verdünntem Zustande stets peptolytisches Ferment.

2. Da die Spinalflüssigkeit bei eitriger und tuberkulöser Meningitis fast den gleichen Wert von peptolytischem Ferment aufweist, kann man mit der Bestimmung dieses Fermentes die beiden Hirnhautentzündungen nicht differenzieren.

Literaturverzeichnis.

Hillenberg, Münch. med. Wschr. Nr. 52 (1923). — *Koch,* Ztschr. für Kinderh. 10 (1914). — *Lenk* und *Pollak,* Wien. med. Wschr. Nr. 27 (1912). — *Mandelbaum,* D. Archiv für klin. Med. 113 (1914).

II. internationaler Kongreß für Kinderheilkunde in Stockholm vom 18.—22. August 1930.

Von

Professor RICHARD HAMBURGER.
Berlin.

(Fortsetzung.)

Sektionsverhandlungen über Tuberkulose.

P. F. Armand-Delille — Ch. Lestocquoy (Paris): *Hinweis auf die verschiedenartigen Bilder, die die Frühstadien der Tuberkulose im Röntgenbilde erkennen lassen.* Einzelheiten über die Röntgendiagnose sind im Original nachzulesen. Als zweite Methode zur Frühdiagnose wird die Auswaschung des nüchternen Magens am Morgen empfohlen. Spülung erfolgt mit etwa 125 g lauem Wasser unter Zugabe von Natr. bicarb. Typische große Flocken werden unmittelbar, fein verteilter Schleim nach Zentrifugieren untersucht (siehe auch Vortrag *Drucker*). Vortr. fand mit dieser Methode bei 110 hustenden Kindern in 67% Tbc.-Bazillen. Die Umgebung der verdächtigen Fälle muß aufs genaueste untersucht werden, da Kontakt mit tuberkulösen Eltern zu 60% Erkrankungen der Kinder bewirkt, von denen zwei Drittel sterben, während bei Versetzung in ein gesundes Milieu die Erkrankungsziffer auf 3% und die Sterblichkeit auf 0,1% absinkt.

L. B. Dickey (San Franzisko): *Das Vorkommen der Tuberkuloseinfektion bei Kindern auf Grund von 3500 intrakutanen Reaktionen.* Die 14-Jährigen in San Franzisko reagieren zu 46,6% auf Tuberkulin. Die Pirquetsche Kutanreaktion gibt zu niedrige Werte.

C. Friderichsen (Kopenhagen): *Initialfieber und Inkubationszeit bei der Kindertuberkulose.* 3 Kinder im Alter von 18 Monaten, 3 Jahren und 8 Jahren, die nachweislich während kürzerer Zeit (8 Tage, 5 Tage, 14 Tage) Gelegenheit zur Infektion hatten, bekamen nach ca. 7 Wochen eine Temperatursteigerung (Initialfieber); gleichzeitig wurde die Tuberkulinreaktion positiv. Alle Kinder waren vorher tuberkulinnegativ. Von klinischen Symptomen boten zwei von den Kindern Darmstörungen in Form von Diarrhöe, ferner zeigte sich bei ihnen ein auffälliger Turgorverlust.

H. Mommsen, Taneff und *Goebel* (Frankfurt a. M.): *Die toxische Komponente im Blutbild der kindlichen Lungentuberkulose.* Mit Farblösungen von konstanter H-Ionenkonzentration ($p_H = 5,4$) lassen sich in den Leukozyten toxische Granulationen in Form schwarzer Pünktchen nachweisen. Mehr als 25% toxisch-granulierter Zellen, besonders bei in Abständen wiederholten Untersuchungen, sind als prognostisch ungünstig anzusehen. Kavernöse Pthisen mit Neigung zum Fortschreiten zeigen eine große Zahl toxisch-granulierter Zellen, während schwerste, zur Zirrhose neigende, kavernöse Formen geringe oder gar keine Veränderungen aufweisen. Auch der Pneumothoraxerfolg läßt sich mit der Methode verfolgen, ebenso der Einfluß einer günstig wirkenden Heilstättenkur.

H. Opitz (Berlin): *Diagnose der Lungentuberkulose durch Bazillennachweis.* Auch von klinisch gutartigen Lungenprozessen auf tbc. Basis (perifokale oder epituberkulöse Infiltrationen) konnten bei 30 Untersuchten 28mal im ausgeheberten Mageninhalt im Tierversuch Tbc.-Bazillen nachgewiesen werden. Die Bazillenausscheidung kann jahrelang andauern. Unter-



suchungen tuberkulinpositiver Kinder mit interlobärer und mediastinaler Pleuritis ergaben unter 6 Fällen nur einen positiven Befund. Auch Drüsen- und Knochentuberkulosen können bei fehlenden Lungenveränderungen im Tierversuch bazillenpositiv sein. Man kann auch die Beendigung des Pneumothorax von mehreren negativen Tierversuchen abhängig machen. Da alle diese Kinder infektiös sind, ergeben sich alle Folgen für die Notwendigkeit ihrer Absonderung.

E. Löwenstein (Wien): *Die Reinkultur des Tuberkelbazillus aus dem strömenden Blute.* Das nach einem bestimmten Verfahren entnommene Blut wird auf einem Spezialnährboden zur Kultur gebracht (D. med. Wschr. 1930/24). 325 Tuberkulose-Fälle wurden untersucht. 212 Fälle mit Erkrankungen von Lunge, Kehlkopf, Niere, Knochen oder Auge zeigten 97 positive Ergebnisse. Bei 92 an Hauttuberkulose Erkrankten wurden 51mal Tbc.-Bazillen im Blut nachgewiesen. Die merkwürdigsten positiven Befunde stammen aus 48, ohne Angabe der Diagnose übersandten, Blutproben, in denen 21mal der Tbc.-Nachweis mittels der Züchtungsmethode gelang. Bei allen 21 Fällen handelte es sich um echte Polyarthritis rheumatica acuta mit Endokarditis. Insgesamt konnte Vortr. bisher in 44 Fällen von Polyarthritis rh., deren Blut aus verschiedenen Kliniken ohne Angabe der Diagnose eingesandt war, den Tbc.-Bazillus isolieren.

Diskussion zu den Tuberkulose-Vorträgen.

A. Friedlaender (Kopenhagen) berichtet über die Ergebnisse systematischer Bazillenuntersuchungen im Magenspülwasser von Kindern mit positiver Tbc.-Reaktion. Die positive Tbc.-Reaktion kann das einzige erkennbare Zeichen (einschließlich Röntgenuntersuchung) für eine offene Lungentbc. sein. Im 1. Lebenjahr ließen sich bei allen Reagierenden Bazillen nachweisen, bei 48 Kindern im Alter von 3—8 Jahren gelang der Nachweis nur in 12 Fällen. Die Magenspülungen müssen unter Umständen mehrmals wiederholt werden. Von den 53 Positiven ergab die erste Spülung bei 38 positiven Befund, bei 12 Patienten erst die zweite, bei 2 Kindern erst die dritte und bei einem erst die vierte (siehe auch *Drucker*).

Wallgren (Göteborg) bestätigt die Erfahrungen über den Bazillenbefund im Magenwaschwasser *(Armand-Delille, Drucker, Friedlaender, Opitz).* In einem Falle fand er so Bazillen bei einem Säugling, bevor das Initialfieber einsetzte und vor Auftreten der Allergie und vor einem Röntgenbefund. Vorher bestand Anergie auch bei großen Tuberkulindosen.

Spiegel (Kiel): Bei nichttuberkulösen Kindern mit subfebrilen Temperaturen ergaben systematisch gleichzeitige orale und axillare Messungen nicht selten nur anal erhöhte Temperatur als Ausdruck einer lokalen Hyperthermie.

Löwenstein (Wien) macht über die Tuberkulosebekämpfung der Stadt Wien Mitteilung. Alle Schulanfänger werden auf Tbc.-Reaktion geprüft, die Positiven genau untersucht, die Infektiösen in ein Sanatorium gebracht. Durchschnittlich reagierten 30—40% der Schüler einer Klasse, manchmal aber 100%. In solchem Falle wurde die Infektionsquelle in der Klasse selbst gesucht. Immer fand sich ein infektiöser Fall, oft schwerkranke Kinder, einmal ein Lehrer mit offener Tbc. 4—6 Monate Zusammenleben in einem Raum reichen aus, um sämtliche Mitschüler zu infizieren. *Wallgren* beobachtete eine vorher negativ reagierende ganze Klasse, die innerhalb 50 Tagen positiv wurde. Das Verfahren der Gemeinde Wien sollte überall nachgeahmt werden.

Monrad (Kopenhagen): Gelegentlich ist die Waschwasseruntersuchung bei mehrmaliger Ausheberung und nach mehrfacher Kulturuntersuchung negativ, aber bei der dritten Tierüberimpfung schließlich positiv. Vortr. zweifelt, ob ein solches Kind auf jeden Fall isoliert werden muß, und möchte nicht zu weitgehende Schlüsse aus dem Ausfall der Waschwasseruntersuchungen ziehen.

Armand-Delille (Paris): Der Tierversuch mit dem Waschwassersediment ist der gewöhnlichen färberischen und kulterellen Untersuchung erheblich überlegen. Deswegen müssen solche Fälle, wie die von *Monrad*, aufs genaueste, auf Fortschreiten oder Ruhen des Prozesses, verfolgt werden.

Goldmann (Iglau) weist auf entzündliche Herde, wie Sinusitis, Tonsillitis chronica, Zahnkaries hin, die bei latenter Tbc. durch Temperaturerhöhung eine aktive Tbc. vortäuschen, aber auch eine latente Tbc. aktivieren können.

Kleinschmidt (Hamburg): Initialfieber tritt in vielen Fällen von frischer Infektion nicht auf; wenn vorhanden, wird man in der Regel mit stärkeren allgemeinen oder lokalen Reaktionen zu rechnen haben (Erythema nodosum, Phlyktaene, perifokale Infiltrate). Beim ak. Gelenkrheumatismus findet sich auch bei genauer intrakutaner Prüfung vielfach negative Tbc.-Reaktion.

E. Wolff (San Franzisko): Die Frage der Bazillenausscheidung ist epidemiologisch von größter Bedeutung, wenn man bedenkt, daß 100% der Erwachsenen tuberkulinpositiv sind, aber auf Grund der heutigen klinischen Methoden nur 1/4 bis 1/2 pro Mille der Bevölkerung als offen tuberkulös angesehen wird.

Löwenstein (Wien): Die Frage, warum die Fälle von Polyarthritis häufig negativ auf Tuberkulin reagieren, läßt sich noch nicht beantworten, da die Tuberkulinempfindlichkeit keine mathematische Größe ist und außerordentlichen Schwankungen unterliegen kann. Von 11 Blutproben von Kindern, ohne Diagnose übersandt, waren 4 positiv. 3 Proben stammten von ak. Polyarthritis mit Endokarditis und eine von einem Fall von Polyserositis. Die Diagnosen der negativ gebliebenen Fälle sind dem Vortr. unbekannt.

Fortsetzung der Verhandlungen: Calmette-Impfung.

E. Helmreich (Wien): *Die Immunitätszustände bei der Tuberkulose.* Bei der Untersuchung des lokalen Blutbildes (Blutzusammensetzung im Entzündungsherd im Gegensatz zum Fingerblut) wurde die Pirquetpapel, die als eine auf die Haut projizierte, perifokale Entzündung aufgefaßt wird, untersucht. Auf Grund nahestehender Blutveränderungen wurden 4 Gruppen ermittelt, die verschiedenen Immunitätsstadien entsprechen.

W. H. Park (Neuyork City): *Über die Virulenz der Calmette-Vakzine und deren wahrscheinlichen Wert.* Vortr. berichtet über Versuche, in denen es gelang, aus den Calmette-Kulturen Kolonien zu isolieren, die durch besonderes Verhalten auf den Nährböden auffielen. Es zeigte sich, daß diese Sonderkulturen, die von Voruntersuchern als besonders virulent angesehen wurden, in ausgedehnten Tierversuchen keine besondere Virulenz für den lebenden Organismus entfalteten. Immerhin zeigen diese Untersuchungen, daß Abweichungen von der Originalvorschrift Calmettes nicht zulässig sind. Eigene klinische Erfahrungen an Säuglingen zeigen nach 3 Jahren keine Schädigung durch die Vakzination, hingegen verringerte Erkrankungs- und Todesziffer gegenüber Kindern, die ungeimpft unter gleichen infektiösen Verhältnissen lebten.



C. Kereszturi (Neuyork City): *Unsere B.C.G.-Statistik.* Bei der Erfassung der Ergebnisse der Calmette-Impfung stehen befürwortenden Urteilen auch absprechende gegenüber. Vortr. hat deshalb eine besonders sorgfältige Sichtung der Neuyorker Impffolgen bei oraler Infektion vorgenommen. Verfolgt wurden nur Kinder aus tbc. Familien. Die Todesfälle wurden genau nach Tod an Tbc. und anderen Ursachen geschieden. Die Exposition der Geimpften wurde differenziert nach dem Zusammenleben mit offenen, geschlossenen Formen und Erwachsenen im Stadium der Latenz. Ferner wurden die sozialen Bedingungen genau berücksichtigt. Da die Zahl der beobachteten geimpften Kinder bisher nur 230 beträgt, fallen die einzelnen Gruppen, besonders wenn man alle Verschiedenheiten der Lebensbedingungen berücksichtigen will, zunächst noch sehr klein aus. Immerhin zeigt sich, daß die Sterblichkeit der mit offen Tuberkulösen zusammenlebenden Kinder 5,3% gegenüber einer Sterblichkeit von 23,5% bei unter gleichen Bedingungen lebenden Kontrollkindern entspricht. Die Intrakutanreaktion mit 0,2 mg war in 5—30% oral Geimpfter positiv, während sie bei parenteraler Impfung in 100% positiv wird, so daß die Ärzte, die eine Beziehung zwischen Immunität und Allergie annehmen, die parenterale Impfung bevorzugen werden.

B. Schick (Neuyork City): *Klinische Beobachtungen bei parenteraler B.C.G.-Impfung.* Bericht über 63 Fälle. Da nur 38 Kinder 9—12 Monate nach der Impfung beobachtet wurden, wird nur über die klinischen Folgen der Impfung selbst und wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer nichts über die Schutzwirkung mitgeteilt. Alle Geimpften, Kinder unter 3½ Jahren, waren, bis auf 5, dem Kontakt mit offen Tuberkulösen in der Familie ausgesetzt, reagierten vor der Impfung nicht auf Tuberkulin und durften keinerlei klinische oder Röntgenbefunde zeigen. Alle diese Voraussetzungen wurden für die Anstellung der parenteralen Impfung gefordert. Bis zum Auftreten einer positiven Tbc.-Reaktion wurden die Kinder aus dem infektiösen Milieu herausgenommen. 19 Kinder wurden subkutan geimpft; 40% davon zeigten keine Lokalreaktion, 60% einen kalten Abszeß an der Impfstelle im Verlauf der 2. bis 13. Woche nach der Impfung. 44 Kinder wurden intrakutan geimpft; 85% davon zeigten eine Lokalreaktion ähnlich einem papulonekrotischen Tuberkulid. 55% aller Geimpften zeigten eine nichteitrige Schwellung der regionären Lymphknoten. Innerhalb von 35 Wochen nach der Impfung reagierten alle Kinder auf Tuberkulin; im übrigen fühlen sich alle wohl.

Brinchmann (Oslo): *Über die Wirkung der Schutzimpfung mit B.C.G. auf den kindlichen Körper.* Vortr. berichtet nur über die allgemeine Reaktion der Kinder auf die subkutane Impfung, da sich über die immunisierende Wirkung der Impfung aus seinem Material keine Schlüsse ergeben. Einige Male bleibt die Tuberkulinreaktion negativ; Allergie läßt sich erst ein halbes bis ein Jahr nach der Impfung nachweisen und verschwindet dann meist. Vortr. sucht keine Beziehungen zwischen Immunität und Tuberkulinreaktion. Einige Kinder wurden durch die Impfung stark mitgenommen, und ihr Befinden litt bis zu einem halben Jahr nach der Impfung. Ein Drittel der Geimpften hatte an der Impfstelle ein Infiltrat oder einen Abszeß, dessen Heilung bis zu einem Jahr (!) dauern kann. Das Allgemeinbefinden der Impflinge mit großen und langwierigen Abszessen war am meisten gestört.

P. Drucker (Kopenhagen): *Lungeninfektion mit dem B.C.G.-Bazillus nach oraler Impfung.* Von 49 nach der Originalmethode von Calmette ge-

impften Säuglingen konnten 42 innerhalb 3 Jahre nach der Impfung genau nachuntersucht werden. Mittels einer in Kopenhagen erprobten Methode (mikroskopische, kulturelle Prüfung und Überimpfung von Magenflüssigkeit auf Meerschweinchen, eine Methode, die bei allen tuberkulinreagierenden Säuglingen den Bazillennachweis ermöglichte) wurde ein Impfling mit Bazillenbefund im Mageninhalt ausfindig gemacht. Es fand sich bei dem Kinde eine erhebliche Vergrößerung eines Lungenlymphknotens, als Beweis einer Infektion des Lungengewebes. Der klinische Verlauf dieses Falles war außerordentlich günstig. Trotzdem die Calmette-Impfung bei den übrigen Impflingen harmlos verlief und anscheinend guten Infektionsschutz gewährte, betrachtet Vortr. dieses Vorkommnis doch als Warnung.

A. Wallgren (Göteborg): *B.C.G.-Impfung im Kampf gegen die kindliche Tuberkulose.* Es wurden während der letzten 3 Jahre 106 Kinder aus bazillären Familien intrakutan geimpft. 44 Kinder, bei denen der Infektionsträger im Laufe der Zeit ausschied, sind bei der Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Die übrigen 62 Kinder lebten mindestens 3 Monate, die Mehrzahl der Fälle, viel länger, z. B. 21 Fälle in bisher 2—3jährigem Kontakt mit Tuberkulösen. Alle Kinder wurden aufs sorgfältigste nachuntersucht; 5 davon sind wegen interkurrenter pulmonaler Infektionen röntgenologisch nicht sicher zu beurteilen. Von den übrigen zeigten nur 2 eine verdächtige Hilusaffektion. Zu diesem hervorragenden Ergebnis hat aber eine Isolierung der Kinder im Krankenhause beigetragen, die zwischen mindestens 2—3 Monaten und 2 bis 3 Jahren schwankte. Zum mindesten wäre zu fordern, daß die Geimpften bis zum Auftreten positiver Tbc.-Reaktion abgetrennt bleiben. Die Zahl der an Tuberkulose verstorbenen Säuglinge in Gotenburg ging von 4,5 pro Mille auf 2,2 pro Mille seit der Impfung zurück, wobei es sich bei den gestorbenen Säuglingen um Kinder handelt, die wegen Nichtkenntnis einer Infektionsmöglichkeit prophylaktisch nicht geimpft waren.

Diskussion zur Calmette-Impfung.

F. Hamburger (Wien) beobachtete, daß, wenn die Perkutanreaktion bei den B.C.G.-Geimpften positiv war, sie zur Bildung besonders kleiner Knötchen führte. Wenn weitere Beobachtungen diese besondere Reaktionsform bestätigen, könnte man aus dem üblichen Ausfall der Reaktion schließen, daß eine gewöhnliche Tuberkuloseinfektion stattgefunden hat.

Weill-Hallé (Paris) begrüßt die Bestätigung seiner seit 1921 datierenden Erfahrungen mit der B.C.G.-Impfung. Er bevorzugt bei subkutaner Infektion die Haut der Achselhöhle nahe am Schulterblatt als die Stelle, die die geringsten unerwünschten Reaktionen ergibt. Es scheint, daß die intramuskuläre Injektion Vorteile bietet.

Brinchmann (Oslo) hat zwar fein-punktförmige Perkutanreaktionen nach B.C.G. gesehen; aber nicht alle Kinder reagieren so. Dasselbe Kind kann 2 Monate später in Form großer Papeln reagieren. Frägt nach Erfahrungen, ob neue tbc. Infektionen bei B.C.G.-Geimpften schlechter verlaufen, und ob man auch bereits tuberkulös infizierte Kinder ohne Schaden mit B.C.G. impfen kann.

Taillens (Lausanne) mahnt zur Zurückhaltung gegenüber der Verwendung des B.C.G.-Stammes. Ebenso wie die Pockenimpfung bis zur Erkennung der vakzinalen Enzephalitis als harmlos galt, könnte auch die

Calmette-Impfung, wenn sie auch meist unschädlich ist, Schädlichkeiten in sich bergen. Über ihre Schutzwirkung wird man erst in 10—20 Jahren sprechen können.

Weill-Hallé (Paris) tritt *Taillens* entgegen, indem er hervorhebt, daß auch *T.* die Harmlosigkeit und den Nutzen der B.C.G.-Impfung zugibt. Der Vergleich mit der Pockenimpfung ist nicht schlüssig. Aber selbst, wenn man außerordentlich seltene Schädigungen durch die Pockenimpfung zugeben wollte, so bedeuteten sie doch nichts gegen den unermeßlichen Nutzen, den sie gestiftet hat.

Medowikoff (Leningrad) ist mit den zweijährigen Erfahrungen der Impfung sehr zufrieden. Es wurden bisher nur Neugeborene, die aus tuberkulösem Milieu stammten, geimpft. Wegen der großen Gefahr der extrafamiliären Infektionen, sollte man vielleicht noch umfassender impfen. Ungeimpfte Kontrollkinder aus tuberkulöser Umgebung entwickeln sich viel schlechter als geimpfte Kinder.

Kereszturi (Neuyork) bezweifelt wegen des zu unbestimmten Lungenbefundes und der raschen Genesung die Beweiskraft des von *Drucker* mitgeteilten Falles von Lungeninfektion durch B.C.G.-Bazillen.

Armand-Delille (Paris) schließt sich den von *K.* ausgesprochenen Bedenken wegen des Falls von *Drucker* an. Es könnte sich um eine Epituberkulose gehandelt haben. Dann könnte, in Übereinstimmung seiner Erfahrungen mit *Opitz*, der Tierversuch den Bazillennachweis ermöglichen.

Drucker (Kopenhagen) betont nochmals, daß 100% ihrer tuberkulinpositiven Kinder des 1. Lebensjahres im Mageninhalt Bazillen aufweisen.

Verhandlungen über Erythema nodosum.

E. Wolff, R. S. Stone und *F. Eberson* (San Franzisko): ***Auswertung klinischer und röntgenologischer Befunde bei kindlicher Tuberkulose in Beziehung zur Stärke der Tuberkulinreaktion.*** Klinische sowie anamnestische Angaben wurden zu der Intensität der Tuberkulinreaktion, die mit 1 mg Alttuberkulin intrakutan angelegt wurde, in Beziehung gesetzt. Klinische und röntgenologische Befunde waren um so ausgesprochener, je größer die Tuberkulinpapel war. Es werden auch Beziehungen zur Aktivität des Prozesses vermutet.

Harald Ernberg (Stockholm): ***Praktische Bedeutung des Erythema nodosum.*** Nach Begründung der Bedeutung des Erythema nodosum als Beweis für tuberkulöse Infektion folgen Ausführungen, daß diese Erscheinung als ein Warnungszeichen für den Patienten selbst mit der Aufforderung zu fortlaufender Kontrolle tuberkulöser Manifestationen an ihm gelten muß wie auch als Mahnung, nach Infektionsquellen in seiner Umgebung zu fahnden. Da das E. n. gewöhnlich der Ausdruck eines frühen infektiösen Stadiums ist, stellt es den Arzt vor die dringende Aufgabe, die Wiederholung von Infektionen aus der Umgebung zu verhüten. Bei 7 Fällen, wo Miliartuberkulose (Tbc.-Meningitis) in Verbindung mit E. n. auftrat, wurde die Bedeutung des E. n. als Warnungszeichen unterschätzt und die Patienten während des E. n. entweder nicht im Bett gehalten, was Vortr. hiermit indirekt anrät, oder der Patient nicht weiter ärztlich versorgt.

A. Wallgren (Göteborg): ***Ein neuer Beweis zugunsten der tuberkulösen Natur des Erythema nodosum.*** 24 Kinder mit Erythema nodosum wurden

durch Überimpfung des Magenwaschwassersedimentes auf Meerschweinchen auf Bazillenausscheidung im Sputum untersucht. 2 der Kinder waren überhaupt tuberkulin-negativ, und bei ihnen gelang auch der Bazillennachweis nicht. Bei 14 von 22 tuberkulin-positiven Fällen wurden Bazillen gefunden, bei 8 nicht. Nachprüfungen in Zwischenräumen von 6 Wochen ergaben bei den schon vorher Bazillenpositiven erneuten Bazillenbefund, der schließlich 3—6 Monate nach dem Auftreten des E. n. endgültig verschwand. 60% der an E. n. Erkrankten scheiden also Tuberkelbazillen aus. Sie leiden an Tuberkulose und müssen als infektiös angesehen werden, so daß daraus für Schulbesuch und Krankenhausaufenthalt die entsprechenden Schlüsse gezogen werden müssen.

N. Johannsen (Göteborg): *Zur Frage des Zusammenhanges von Erythema nodosum mit Tuberkulose und Gelenkrheumatismus.* Die beiden Auffassungen, von denen die eine im E. n. eine tuberkulöse Krankheit sieht, die andere annimmt, daß sie einen ätiologischen Zusammenhang mit dem akuten Gelenkrheumatismus habe, sind nicht unvereinbar und sich untereinander ausschließend. Beide Auffassungen klären nicht alle Fälle auf, sei es, daß man nur den typischen Ausschlag meint oder noch andere Symptome wie das Fieber einbezieht. Meistens und in der überwiegenden Mehrzahl des Auftretens bei Kindern, wahrscheinlich auch in den meisten Fällen bei Erwachsenen, ist der E. n.-Ausschlag als durch ein aus einem tuberkulösen Prozeß stammendes Allergen hervorgerufenes, also als ein allergisches Hautphänomen anzusehen, und daher mit der Pleuritis und Phlyktäne verwandt. Tuberkulöses E. n. wird öfters von anderen tbc. Symptomen begleitet wie Initialfieber, Husten, Stenosesymptomen. Bei Kindern selten, bei Erwachsenen vielleicht öfter, wird typisches E. n. durch andere allergisierende Prozesse, z. B. akuten Gelenkrheumatismus hervorgerufen. Andere gleichartige Provokationen gehen vielleicht vom Vakzinefieber, Angina, Windpocken usw. aus. Die Gelenksymptome beim rheumatischen E. n. sind als allergisch-anaphylaktische Parallelerscheinungen des E.-n.-Exanthems anzusehen. Dabei ist sicher ein großer Teil der sogenannten rheumatischen E.-n.-Fälle tuberkulös und die begleitenden Gelenksymptome als anaphylaktische Gelenkreaktionen bei Tbc. anzusehen. Die Tbc. ist wahrscheinlich eine der Ursachen der sogenannten ak. rheumat. Polyarthritis oder ähnlicher Krankheitsbilder. Bei jedem Falle von E. n. sollte möglichst eine ätiologische Bezeichnung erfolgen wie tuberlöses E. n., nichttuberkulöses, postinfektiöses, rheumatisches E. n.

Diskussion zur Erythema-nodosum-Frage.

J. Heß (Chikago): E. n. ist in den Vereinigten Staaten selten. Seit 1927 sah Vortr. 8 Fälle bei mexikanischen Kindern mit Lungentuberkulose, im Frühling 5 Fälle, von denen 3 andere rheumatische Symptome und negative Tuberkulinreaktionen zeigten. Im übrigen sieht Vortr. bei Kindern der weißen Rasse auch selten pleuritische Ergüsse, dagegen häufig bei Negerkindern.

Armand-Delille (Paris): Fast alle Fälle von E. n. sind tuberkulöser Natur, seltener rheumatischer; unter diesen bekommen aber manche anfangs Nichtreagierende später eine positive Tbc.-Reaktion. Die Negerkinder zeigen kein E. n., weil sie auf Grund geringer Resistenz immer an generalisierten Formen erkranken. Die weißen Kinder mit höherer Resistenz zeigen E. n., weil dieses einem allergischen Stadium in Verbindung mit relativer Immunität entspricht.

Ernberg (Stockholm): Bezüglich des verschieden häufigen Auftretens in einzelnen Ländern muß bemerkt werden, daß in Schweden die Ärzte sowohl wie die Bevölkerung das E. n. und seine Bedeutung kennengelernt haben und die Kinder deswegen oft in die Spitäler bringen. Auch Tuberkulinnegative können ein E. n. auf tuberkulöser Grundlage haben.

Ylppö (Helsingfors): Wir sahen bei akuter Polyarthritis sehr häufig eine auffallend starke positive Tuberkulinprobe, dagegen negative in der Mehrzahl der Fälle von chronischer deformierender Arthritis.

L. E. Holt, jun. (Baltimore): Unter 50000 Kindern, die in Johns-Hopkins-Hospital beobachtet wurden, kamen nur 14 Fälle von E. n. vor, von denen wiederum weniger als die Hälfte auf Tuberkulin reagierten. Einige zeigten rheumatische Zeichen. In Amerika kann demnach die für Skandinavien beschriebene Beziehung zwischen E. n. und Tbc. nicht bestehen. Es ist fraglich, ob dies rassenmäßig oder klimatisch bedingt ist.

H. Aron (Breslau): Demonstration zweier farbiger Photos, die eine für E. n. bezeichnende, oft wenig beachtete Schwellung und Rötung an den Backen zeigen. Einmal trat diese ohne typisches Exanthem an den Extremitäten auf. E. n. ist wohl in Skandinavien viel häufiger als in Deutschland.

N. Johannsen (Göteborg): Die Aufmerksamkeit für E. n. ist in Skandinavien sicher sehr geschärft, aber auch geographisch bedingte, bisher unbekannte Momente für die Häufigkeit des Auftretens, sind nicht von der Hand zu weisen. Zufällige Erytheme kommen beim E. n. nicht selten, z. B. im Gesicht, an der Dorsalseite der Hand, des Handgelenkes und des Unterarmes vor. Auch die endgültig tuberkulinnegativen Fälle des Materials des Vortr. sind wiederholt intrakutan (bis 3 mg) und unmittelbar nach dem Ausbruch des E. n. geprüft worden, wo gewöhnlich starke Reaktionen auftreten. Als negative Phasen möchte *J.* das Ausbleiben der Tbc.-Reaktion nicht auffassen.

Sektionsverhandlungen über Ernährungsphysiologie.

R. E. Scammon (Minneapolis): *Die Zunahme der chemischen Bestandteile des Körpers im fetalen und postnatalen Leben.* Im Original nachzulesen.

Sture A. Siwe (Lund): *Die Ausfuhr organischer Säuren im Harn.* Die Ausscheidung der organischen Säuren steht in konstanter Beziehung zur Stickstoffausscheidung. Fieber führt häufig zu vermehrter Ausscheidung. Die täglichen Schwankungen sind außerordentlich groß und unabhängig vom Alter und Körpergewicht. Die Untersuchungsperiode dauerte jedesmal 20 Tage und gewinnt durch die große Ausdehnung der Versuchszeit an Bedeutung.

J. Svejkar (Bratislava): *Über die Verdaulichkeit des Milcheiweißes.* Vortr. untersuchte den Ablauf der Amino-N-Kurve im Blut des Säuglings nach Zufuhr verschieden vorbereiteter Milcharten, da sich, unbeschadet der desaminierenden Tätigkeit der Leber, die Aminosäuren des Blutes nach der Zufuhr von proteinhaltiger Nahrung vermehren. Nach Zufuhr gewöhnlicher, verdünnter Kuhmilch erreicht die Kurve des Amino-N nach 40 Minuten ihr Maximum, während nach Genuß von Frauenmilch ebenso wie nach dem von Trocken- sowie Buttermilch das Maximum schon nach 20 Minuten auftritt. Des weiteren zeigt die Amino-N-Kurve nach Zufuhr von gewöhnlicher Kuhmilch nur einen Anstieg von 21%, während nach Frauenmilch eine Vermehrung des Amino-N im Blut um 58%, nach Trockenmilch um 60% und nach Buttermilch um 49% erfolgt. Dieser Anstieg ist nicht von dem Vor-



handensein präformierter Aminosäuren und Peptone in den verschiedenen Milcharten abhängig. Es wird gefolgert, daß das Eiweiß der Frauenmilch, der Butter- und Trockenmilch vom Säugling leichter und rascher verdaut wird als das der gewöhnlichen Kuhmilch.

A. Doskocil (Prag): *Symbiose und Antagonismus pathogener und apathogener Mikrobien in der Milch.* Der B. acidophilus, der die Milch bis zu p_H—4 säuert, hemmt das Wachstum von pathogenen Bakterien wie des Typhus-, Paratyphus-, Diphtherie-B. und der Eiterstreptokokken, offenbar durch die hohe Azidität. Die proteolytischen Bakterien fördern das Wuchern der pathogenen Keime außerordentlich. Die spontane Säuerung der Milch durch B. coli, B. lactis aerog., den Milchstreptokokkus ist für das Wachstum pathogener Keime nicht hinderlich. Durch das ständige Vorhandensein von Milchsäure-Bazillen auf der Mundschleimhaut des Säuglings und des milchtrinkenden Kleinkindes soll die verhältnismäßige Seltenheit der diphtherischen Angina in diesem Alter erklärt werden.

Degkwitz (Greifswald): *Hydrophile und hydrophobe Kolloide* (siehe Klin. Wschr. 1930. Nr. 50).

Spranger (Greifswald): Cholesterin und Lezithin spielen eine Rolle für den Wasser- und Säure-Basenhaushalt. Theorie über den Wirkungsmechanismus.

Diskussion:

Hottinger (Düsseldorf) meint, daß die große normale Schwankung der Werte, die *Siwe* mitgeteilt hat, zu exogenen Nahrungsfaktoren, auch zu den organischen Säuren und anorganischen Salzen Beziehungen hat. Die Befunde bei Rachitis, Tetanie und auch afebrilen Infektionen werden bestätigt.

Siwe (Lund): Die täglichen Schwankungen verschiedener Stoffwechselvorgänge, auch bei völlig gleichartiger Ernährung, können ganz erheblich variieren.

L. F. Meyer (Berlin): Die Untersuchungen von *Degkwitz* könnten Aufschlüsse über die Hydrolabilität des Säuglings geben. Auch die Lipämie nach Aderlaß, bei der offenbar eine Entmischungsänderung des Fettes vor sich geht, könnte so aufgeklärt werden.

Baar (Wien) möchte frühere Untersuchungsergebnisse über den Einfluß der Lipoide auf die Blutgerinnung nach dem Degkwitzschen Vortrag im Sinne der vorgetragenen Befunde erklären.

Sektionsverhandlungen über Ernährungsstörungen und Darmerkrankungen.

Adam (Danzig): *Untersuchungen zur Pathologie der Durchfallerkrankungen des Säuglings.* Eine sogenannte endogene Infektion des Dünndarms kann auch bei parenteralen Infektionen ohne Durchfallerkrankung vorhanden sein oder fehlen. Wenn man ihr eine pathogenetische Bedeutung für die Durchfallserkrankung beimessen will, so muß man also hierfür andere Kriterien verlangen. Vortr. sieht sie in der Chymusinfektion mit Epithelbesiedlung, die offenbar nur den epithelaffinen Kolibakterien zukommt. Die Epithelaffinität der Kolibazillen bezieht sich in erster Linie auf den Dünndarm, weniger auf den Dickdarm und gar nicht auf den Magen. Bei den toxischen Durchfallserkrankungen des Säuglings findet man eine besondere Epithelaffinität von Kolirassen, die fast durchweg durch Saccharosegärvermögen charakterisiert sind und eine weitgehende Ähnlichkeit mit den bei Kälberruhr gefundenen haben.



Jr. L. E. Holt jun. (Baltimore): *Die Ursache der Azidose beim Durchfall.* Es gibt drei Erklärungen für das Auftreten von Diarrhöe mit Azidose. 1. die Produktion abnormer Säuren, 2. das Versagen der Nieren bei der Säureausscheidung und 3. starker Basenverlust mit dem Stuhl. Die beiden ersten Möglichkeiten sind durch Blutuntersuchungen studiert und ihr Vorkommen gesichert, trotzdem erklären sie nicht alle Fälle. Der Vortr. hat an ungefähr 21 normalen Kindern festgestellt, daß die Retention gebundener Basen täglich 32,4 Milliäquivalente gegen 26,0 Milliäquivalenten gebundener Säuren beträgt. Bei etwa 20 Kindern mit geringen Durchfällen verschob sich das Verhältnis von Basen zu Säuren von 19,0 M.Ae. zu 16,0 M.Ae. Bei drei Fällen von schwerem Durchfall zeigte sich eine negative Basenbilanz von — 8,8 M.Ae. täglich. Diese Verschiebung soll bei der Mehrzahl der kindlichen Durchfälle vorherrschend sein. Bei den schweren Fällen geht der Elektrolytenverlust nicht den Blutplasmaveränderungen parallel.

R. Mc Intosh, L. Kajdi und *D. Meeker* (Baltimore): *Der Elektrolytgehalt im Gesamtplasma bei Dehydration.* Bei der Dehydration auf Grund von Durchfällen zeigten manche Kinder keine wesentliche Verminderung im Blutvolumen, andere hingegen eine bis zu 20% betragende, die sich hauptsächlich auf den Plasmaanteil bezog, der bis zu 30% gegenüber den Werten im Reparationsstadium vermindert sein konnte. Die Zeichen der Entwässerung am Unterhautzellgewebe standen ebensowenig in Parallele dazu wie die toxischen Symptome. An Vergleichen mit gesunden Kindern zeigte sich, daß auch in der Reparation nach Durchfällen noch keine normale Zusammensetzung des Blutes zustande kommt. Einzelheiten sind nachzulesen.

R. Moreira (Porto Allegre, Brasilien): *Versuch einer neuen Einteilung der Ernährungsstörungen der ersten Kindheit.* Vortr. unterscheidet Dystrepsien (Dystrophie) auf alimentärer und infektiöser Grundlage. Dazu kommen D. auf dem Boden der Allergie, wozu er die exs. Diathese und die eosinophilen Katarrhe rechnet; schließlich stellt er noch eine D.-Form auf Grund von Mißbildungen (Hirschsprungsche Krankheit, Gallengangsatresie) auf.

L. G. Parsons (Birmingham): *Fettstoffwechsel bei Coeliakie.* Fettstühle und geringe Entwicklung der Fettdepots sind eine der augenfälligsten Kennzeichen der Coeliakie. Auch bei Heilung mit normalen Stühlen bleibt fast immer eine übermäßige Fettausscheidung bestehen. Der äußere Fettansatz vollzieht sich dann nicht selten in Anlehnung an die Fettverteilung bei Dystrophia adip.-genit. Der Fettgehalt der Fäzes schwankt zwischen 22,5 bis 74,5% des Stuhl-Trockengewichtes, meistens macht er 40—50% aus. In diarrhöefreien Phasen kann Fettzulage in der Nahrung auch die Fettabsorption steigern, aber nach nicht langer Zeit setzt dann auf Grund wiederauftretender Diarrhöe erneuter Fettverlust ein. Pankreassaftbestimmungen zeigten normale Mengen von Lipase. Das Stuhlfett stammt nach Jodzahlbestimmungen überwiegend aus unresorbiertem Nahrungsfett; nur sehr geringe Mengen sind in den Darm ausgeschiedenes Blutfett. Die Bestimmung der Fettsäuren im Blute bei der Coeliakie ergab Werte von 0,48% gegenüber Werten von 0,614% bei Normalen. Bei Belastung mit Olivenöl bzw. Glukose zeigten die Blutzucker- und Blutfettkurve einen niedrigeren Verlauf.

K. Choremis (Athen): *Die Wirkung hypertonischer Zuckerlösungen in der Behandlung der Toxikose.* Bei subkutaner oder rektaler Zufuhr hypertonischer (10—15%) Zuckerlösungen zeigten die Kinder, im Gegensatz zur beruhigenden Wirkung isotonischer Lösungen, starke Erregung, Unruhe,

Schlaflosigkeit, manchmal auch Krämpfe. Diese Erscheinungen treten besonders beim akuten wasserverarmten Organismus auf und decken sich mit früheren Angaben in der Literatur.

Diskussion:

Lindberg (Norrköping) bestätigt die Angabe *Adams*, daß endogene Infektion auch bei schweren Ernährungsstörungen fehlen kann.

Fortsetzung der Verhandlungen.

A. Heisler (Königsfeld): *Rohe Apfeltage bei Durchfällen im Kindesalter und bei Erwachsenen.* In gewissen Fällen kommt den nicht ganz reifen Äpfeln eine bessere Wirkung zu als den reifen. Vortr. möchte das auf die Säurekomponente zurückführen. Ferner ist die Quellbarkeit und das Adsorptionsvermögen der Zellbestandteile als wirksam anzusehen.

Fanconi (Zürich): *Die Obstdiät bei akuten Verdauungsstörungen des Kindes.* Jenseits des zehnten Lebensmonates hatte Vortr. mit einer Früchtediät bei akuter Enteritis oder Kolitis gute Erfolge. Solche Patienten bekommen in den ersten Tagen entweder nur Fruchtsaft oder geschabte rohe Äpfel oder Bananen. 200—400 g Bananenpüree haben sich am besten bewährt. Der Übergang auf eine gemischte Kost muß, besonders bzgl. der Zulage von Vollmilch und Zerealien, mit Vorsicht geschehen. Zulagen zum rohen Obst werden am besten mit Buttermilch, Mandelmilch, dann Kartoffelpüree, Quark, fein passiertem Gemüse, saurer Vollmilch vorgenommen. Die Obstdiät läßt sich durch Zusätze von Leber, Fleisch, Eigelb und kleinen Mengen von Kohlehydraten monatelang, bei der Coeliakie sogar jahrelang durchführen.

K. Scheer — G. Abraham (Frankfurt a. M.): *Die Kolivakzinetherapie der toxischen Säuglingsdyspepsie.* Mit einer sensibilisierten Vakzine aus pathogenen Kolistämmen wurden 14 schwere Fälle, zum Teil in moribundem Zustand, behandelt. Es gelang, die Kinder in allen Fällen zu entgiften und zur Heilung zu bringen. Man kommt im allgemeinen mit 3 Spritzen aus; nach 2—5 Tagen ist die Intoxikation verschwunden, die Kinder gehen der Heilung entgegen; zuerst meist hohes Fieber als Zeichen einer erwünschten Reaktion. Das fabrikmäßig hergestellte Präparat (I. G. Farbenindustrie) hat die gleichen Eigenschaften wie die ursprünglich selbst hergestellte Vakzine.

Ch. Cohen (Brüssel): *Die Vakzinebehandlung der Komplikationen und Rezidive des Typhus.* Bei den im Titel genannten Zuständen des Typhus feiert die Vakzinetherapie dieselben Triumphe wie bei der Furunkulose.

Diskussion über Coeliakie, Apfeldiät, Vakzinebehandlung der Toxikose.

Ernberg (Stockholm): Ein nicht ganz typischer Fall von Coeliakie, der seit 2½ Jahren von diarrhöeischen Zuständen geplagt wurde und voluminöse, ziemlich fettreiche Stühle hatte, war bei der Aufnahme so schwach, daß die Patientin den Kopf nicht heben konnte. Das 6½ Jahre alte Kind wog nur 12 Kilo. Eine Bananenkur und gemischte Kost mit wenig Milch und Zerealien brachte rasche Besserung. Anfrage an *Scheer* und *A.*, wie die Ernährung während der Vakzination vor sich geht.

Stolte (Breslau) hat bei intestinalem Infantilismus Bluttransfusionen, bis die Kinder einen normalen Blutstatus hatten, vorgenommen und sah rasche Besserung, insbesondere Hebung des Appetits. — Wie erklären sich *Scheer* und *A.* die Wirkung ihrer Therapie? Vakzination mit nachfolgendem Fieber



erscheint, besonders da Vakzination sich doch wohl erst nach Wochen auswirkt, als eine erhebliche Belastung. Die diätetische Therapie hat daneben ebenfalls entscheidende Bedeutung.

Fischl (Prag) denkt bei dem Erfolg der Apfeldiät nicht an Säurewirkung, sondern an die absorbierende des Apfelbreis, da die Milchsäuretherapie der Dyspepsie in seinen Händen vollständig versagt hat.

Ibrahim (Jena) lobt die Apfeldiät, fragt *Franconi*, ob es sich um Bazillenruhr gehandelt hat und empfiehlt auch die Früchtekur bei Coeliakie, obwohl es auch dabei Fälle gibt, die eine über ein Jahr währende, klinische Behandlung brauchen.

Moro (Heidelberg) erklärt die Wirkung der Apfeldiät zunächst mechanisch, auf Grund des Durchgangs der schwammigen Füllungsmasse durch den Darm, besonders aber als Absorbens. Die Vorteile des Apfelbreis in dieser Richtung sieht *M.* in seinem hohen Gerbstoffgehalt, möglicherweise auch in den Obstsäuren. Praktisch kann man mit dieser Therapie einen Erfolg garantieren, was durch Nachprüfungen in der Klinik erwiesen ist.

Lindberg (Norrköping) fand die Apfeldiät in der von *Moro* angegebenen Form bei dyspeptischen Kindern im Alter von 5 Monaten an sehr brauchbar, ebenso die Früchtekur bei der Coeliakie.

Heisler (Königsfeld): Die schlechten Erfahrungen mit Milchsäure erlauben nicht den Schluß, daß bei der Äpfelkur, neben anderen Wirkungen nicht die Säurewirkung im Vordergrund stände, da Milchsäure im Körper verbrannt würde, nicht aber die Obstsäure.

Scheer (Frankfurt a. M.): Bei der Vakzinetherapie spielen die diätetischen Maßnahmen nur eine untergeordnete Rolle, da die Entgiftung durch die spezifische Behandlung erzielt wird. Zufuhr von Flüssigkeit in jeder Form ist am Platze, jedoch Unterernährung nicht erforderlich. Dadurch Vermeidung von Hungerschädigungen.

W. H. Sherman und *E. C. Koenig: Zyklisches Erbrechen und seine Vorbeugung.* Neben Infektionen und latenter Appendizitis messen die Vortr. besonders der Gastroenteroptoses als ursächlichem Moment eine große Bedeutung bei. Sie glauben auch, daß man durch entsprechende Bandagen, nicht nur vorübergehend, die Anfälle von Erbrechen bessern, sondern ganz beseitigen kann.

Sektionsverhandlungen über Infektionskrankheiten.

Van Creveld (Amsterdam): *Leberfunktionsprüfungen mit Fruktose, Galaktose und Glukose.* Die Funktionsprüfungen der Leber im Urin und Blut ergaben, daß nicht nur im ersten fieberhaften Stadium, sondern meist auch bis zur 4., ja 6. Krankheitswoche die Toleranz gegen Galaktose, aber nicht gegen Fruktose vermindert war. Dasselbe Verhalten zeigte sich bei 14 Fällen von Icterus catarrhalis im Verlauf von Scharlach.

H. v. Willebrand (Helsingfors): *Meteorologische Beobachtungen bei Auftreten von Scharlach.* Bei Annäherung oder Vorhandensein eines barometrischen Minimums verlieren manche Menschen die Immunität gegen Scharlach und erkranken dann daran. Vortr. errechnet dies aus der Zahl der Einlieferung von Scharlachkranken, bei den verschiedenen meteorologischen Situationen, in das Epidemiekrankenhaus in Helsingfors, dessen Chefarzt er ist.

S. J. Zlatogoroff (Leningrad): *Über die Ätiologie, Prophylaxe und Serotherapie des Scharlachs.* Als Scharlacherreger sieht *Z.* nicht den Strepto-



kokkus, dem er nur eine begleitende, symbiotische Bedeutung zuschreibt, sondern das filtrierbare Virus an, das den Str. aktiviert und ihm spezifische Eigenschaften verleiht. Das filtrierbare Virus ruft bei Tieren einen experimentellen Scharlach hervor, findet sich im Rachensekret und in inneren Organen der Kranken, läßt sich auf Tarozzi-Noguchi- sowie anderen Nährböden kultivieren und wächst dort in Form von Doppelkörnchen und Kokken anaerob, später auch aerob. Diese Doppelkörnchen bilden eine besondere Gruppe der Mikroorganismen. Die hämolytischen Streptokokken gehen nicht der Infektiosität des Kranken parallel; von ihrem Befund kann auch die Entlassung aus Krankenhäusern nicht abhängig gemacht werden. Dick-Reaktion hat nur eine relative Bedeutung, ebenso wie die prophylaktische Scharlachimpfung. Der Schutzimpfstoff gibt nur dann gute Resultate, wenn in ihm das filtrierbare Virus sowie Streptokokken enthalten sind. Dieselbe Forderung ist für die Herstellung von Heilsera aufzustellen. Die Serumbehandlung des Scharlach mittels des antitoxischen Serums ist bei den toxischen Formen ein mächtiges Mittel, versagt aber bei Komplikationen und septischen Formen.

A. Lichtenstein (Stockholm): *Kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Scharlach.* 82 Dick-positive Kinder in Krankenhäusern und junge Männer (Soldaten), die einer Infektion unmittelbar ausgesetzt waren, wurden folgendermaßen immunisiert: zuerst erhielten sie 10 ccm (Kinder) bzw. 30 ccm (Erwachsene) käufliches Scharlachserum oder Pferdeserum, Vorbehandelte 25 bzw. 50 ccm Rekonvaleszentenserum. Innerhalb einer Woche nach der Seruminjektion wurde ein Impfstoff gespritzt, der aus Streptokokkentoxin (0,02 g) und abgetöteten Streptokokken (1 Billion) pro Kubikzentimeter bestand. Nach mehreren Impfungen wurde die Dick-Reaktion negativ. Alle Geimpften blieben einige Monate gesund; nach 5 Monaten kam ein Fall unter den Geimpften vor.

J. Mendelewa-Hoffmann (Leningrad): *Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Scharlach und Diphtherie in Leningrad.* Schilderung der ausgedehnten Propaganda für die Schutzimpfungen, die zu breit angelegten Immunisierungsversuchen führten. So ergaben sich auf Grund der Schick-Reaktion für das Jahr 1929/30 200000 diphtherieempfängliche Kinder und mittels der Dick-Probe 175000 scharlachempfängliche. 30% der entsprechenden Kinder wurden gegen Diphtherie, 20% der entsprechenden Gruppe gegen Scharlach geimpft. Danach waren später 70% der vorher Schick- und Dick-positiven negativ geworden. Diese Folge der aktiven Immunisierung wird als weniger wesentlich angesehen als die epidemiologische Nachprüfung. Das Verhalten gegen Infektionen selbst läßt sich bisher noch nicht sicher übersehen; es hat sich aber bereits ergeben, daß die mit Scharlach-Streptokokkentoxin-Geimpften 6—7mal seltener erkranken als die Nichtgeimpften.

Diskussion zu den Scharlachvorträgen.

Pollak (Prag) möchte zu den Ausführungen von *Willebrandt* bemerken, daß von den Psychiatern gehäuftes Auftreten von Depressionen, Impulshandlungen und anderen Psychosen bei barometrischem Tiefdruck festgestellt werden konnte. Dieser Einfluß auf das Affektleben wird verständlich durch Beobachtungen, daß eine Zerstörung der Zwischenhirnzentren, der Entstehungsstätte für Affektivität, zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber künstlichen Infektionen führt. Aus einer Arbeit des Wiener Hygienischen Institutes zusammen mit der Psychiatrischen Klinik ergibt sich, daß bei Er-



krankung von Zwischenhirnzentren oder der Hirnbasis eine wesentliche Herabsetzung der Antitoxin-, Agglutinin- und Opsoninbildung eintritt.

Preisich (Budapest): Sowohl bei Scharlach wie bei Diphtherie wird durch Injektion von Bakterienvakzinen die Immunität mindestens ebenso erreicht als durch Toxinpräparate, wenn sie nicht sogar überlegen sind. Auch rascheres Negativwerden der entsprechenden Hautteste wurde durch Vakzine bei Scharlach erreicht. Wahrscheinlich kann die Vakzine auch die therapeutischen Erfolge verbessern.

Brokman (Warschau): In Polen ist ein kombinierter Impfstoff für die Umgebung Scharlachkranker schon seit 4 Jahren im Gebrauch. Einspritzungen im Abstand von 7—10 Tagen machen die Prophylaxe wirkungsvoller. Die Diphtherieschutzimpfung wird seit 1922, zuletzt mit Anatoxin verwendet. Die Ergebnisse sind gut.

Louis Fischer (Neuyork City): Das allmähliche Verschwinden der Diphtherie und besonders der laryngalen Formen in Neuyork ist durch die Schutzimpfung bedingt. Die Intubation kommt kaum mehr vor, seitdem die Di.-Schutzimpfung fast ebenso durchgeführt wird wie die Pockenschutzimpfung.

Verhandlungen über Diphtherie, Masern usw.

R. Debré — G. Ramon und *P. Thiroloix* (Paris): *Schwere Diphtherie und Serumtherapie.* Die Autoren haben auf Grund der Beobachtungen schwerer Fälle von Di., wie sie aus Paris, Berlin, Kopenhagen usw. mitgeteilt wurden, die Frage studiert, ob das anscheinende Versagen der Serumtherapie dabei unter anderem auf eine ungenügende Serumwirkung oder eine besondere Toxizität der Infektionsstämme zurückzuführen sei. Um die erste Frage auszuschließen, haben sie ein Heilserum mit virulenten und lebenden Kulturen frisch isolierter, schwer verlaufender Diphtheriefälle hergestellt, das außerdem auf den üblichen Antitoxingehalt gebracht wurde. Sie kommen in erster Linie zu dem Schluß, daß Mißerfolge der Serumbehandlung nicht auf mangelnde immunisierende Eigenschaften der Heilsera zurückzuführen sind, sondern nur auf ihre verspätete Anwendung. ***Sie hatten keinen Todesfall, wenn Serum in den ersten 12—18 Stunden der Erkrankung angewandt wurde.*** Sie erheben daher die dringende (und anscheinend noch nicht überflüssige) Mahnung, in verdächtigen Fällen das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung nicht abzuwarten. Die Virulenz und Toxizität der Keime reicht nicht zur Erklärung des malignen Krankheitsverlaufes aus; eine individuelle Reaktion, besonders des Nervengewebes, muß zur Erklärung des verschiedenartigen individuellen Verlaufes mitherangezogen werden. Interessante Einzelheiten müssen nachgelesen werden.

G. Macciotta (Cagliari): *Vergleich von mit Toxin oder Anatoxin hergestellten Di.-Heilseren.* Neben den Ergebnissen des Tierversuchs interessiert vor allem, daß sich klinisch beim Vergleich ein etwas verzögerter Einfluß des mit Anatoxin hergestellten Serums, besonders bezüglich des Verschwindens der Membranen und der allgemeinen Erholung der Kranken zeigte. Keine Unterschiede wurden in Hinsicht auf postdiphtherische Lähmungen, Zirkulationsschwäche und Serumkrankheit festgestellt.

E. Löwenstein (Wien): *Perkutane Prophylaxe der Diphtherie.* Zur Diphtherieimmunisierung wird statt der Injektionsmethoden eine perkutane Salbenprophylaxe vorgeschlagen. Der Wert der Methode wird vom Vortr. auf Grund der Feststellung, daß zirka 80% der dreimal eingeriebenen Kinder

Schick-negativ werden und Antitoxin im Blut haben, sehr hoch eingeschätzt. Die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik ist noch nicht abgeschlossen, aber die vorliegenden Berichte sprechen deutlich für die Wirksamkeit gegenüber der natürlichen Infektion.

E. Nobel (Wien): *Über perkutane aktive Diphtherieimmunisierung nach Löwenstein.* Die Salbenprophylaxe ist unschädlich und leicht durchführbar. Das Negativwerden der Schick-Reaktion, dem Vortr. offenbar erheblichen Wert beimißt, bleibt hinter anderen Immunisierungsmethoden zurück, so daß *N.* die Salbenprophylaxe nicht als vollen Ersatz für andere Immunisierungsmethoden gegen Di. ansehen möchte.

H. Brokman und *M. Mayzner* (Warschau): *Diagnostische Reaktion bei Varizellen und Masern.* Intrakutane Injektionen von 0,1 ccm von Varizelleninhalt, der in Kochsalzlösung suspendiert und bei 56° eine halbe Stunde erhitzt wurde, gab bei Kindern, die Varizellen überstanden hatten, in jedem Falle eine sichere Hautreaktion. Bei Kindern, die noch keine Windpocken gehabt hatten, war die Reaktion negativ, außer bei Kindern in der Varizelleninkubation und einem kurz vorher gegen Varizellen immunisierten Kinde. Man kann also mit der Methode sowohl die Varizellenimmunen wie die Inkubierten erkennen. Bei Masern ergab eine ähnliche Versuchsanordnung mit dem Serum von einem Kinde mit frischem Maserexanthem bei 6 von 7 Durchmaserten ebenfalls positive Reaktion. Kontrollen fielen nicht so eindeutig aus wie bei Varizellen.

A. Hottinger (Düsseldorf): *Masernprophylaxe mit Serum revakzinierter Erwachsener.* Versuche mit der Schutzwirkung des Serums von Erwachsenen, die zur Reaktivierung ihrer Antikörper mit frischem Masernblut vorbehandelt wurden. *(Baar.)* Die Ergebnisse bestätigen die optimistischen Angaben *Baars* nicht. Das Serum der Revakzinierten schützt besser als gewöhnliches Erwachsenenserum, in Dosen von 5 ccm bis zu einem gewissen Grade, aber weniger erfolgreich als Rekonvaleszentenserum.

L. T. Davidson und *M. Wollstein* (Neuyork): *Untersuchung über 122 Fälle von Pneumokokkenmeningitis bei Kindern.* Interessant ist, daß sich unter den Krankheitsfällen solche mit sterilem, klarem Liquor sowie Kinder befinden, die einen klaren Liquor, allerdings mit nachweisbarem Pneumokokkenbefund aufwiesen und sich bei der Sektion als typische Fälle von Pneumokokkenmeningitis ergaben. 74% der Fälle waren unter 1 Jahr alt. Die Krankheitsdauer schwankte zwischen 15 Stunden und 53 Tagen. Pneumonien gingen in 44% der Fälle voraus, während eine primäre Meningitis in 33% der Fälle vorlag. Die Lumbalpunktion ergab in 5 Fällen einen völlig klaren Liquor. In 30 Fällen traten Krämpfe erst terminal auf (24 Stunden vor dem Tode).

D. Mogilnicki (Lodz): *Diagnostische und prognostische Bedeutung des Zuckers in der Zerebrospinalflüssigkeit bei der Meningitis.* Im nichtentzündlichen Liquor ist während des Meningismus, besonders mit Krämpfen, der Zucker fast immer vermehrt. Bei Mening. tbc. ist in allen Stadien der Zucker vermindert. Auch bei eitrigen Meningitiden ist der Zucker, wenn auch in geringerem Grade als bei Mening. tbc., verringert. Bei der Heilung und bei Verminderuung des Albumin- und Zellgehaltes des Liquors wird der Zucker wieder normal. Der Blutzucker bleibt bei all diesen Verschiebungen in normaler Höhe. Nach 24stündigem Aufenthalt im Liquor wegen glykolytischer Wirkung der Bakterien nicht verwendbar.

M. Frank (Prag): *Untersuchungen über den Erreger der Kolipyurie im Kindesalter.* Aus 31 Pyurieharnen wurden 15 verschiedene Typen des B. coli isoliert. Die Differenzierung der einzelnen Stämme wurde auf Grund der Vergärungsfähigkeiten einer großen Zahl von Zuckerarten und Glykosiden geprüft. Einzelne Typen wiederholten sich mehr oder weniger oft. Die häufiger bei Pyurie vorkommenden Typen wurden nicht selten im Darm und in der Vagina gesunder Säuglinge gefunden. Der Erreger der Kolipyurie ist demnach keine einheitliche Art des B. coli.

Diskussion zu den Vorträgen über Diphtherie, Masern usw.

v. Willebrand (Helsingfors) berichtet über komplikationslosen Verlauf und Freibleiben von Diphtherie bei 100 mit der Salbe von *Löwenstein* vakzinierten Kindern. Beanstandung des Preises.

Baar (Wien): Dreijährige Erfahrung mit der perkutanen Di.-Prophylaxe zeigt zweifellos die Möglichkeit, auf diesem Wege zu immunisieren. Erfolge besser als bei T.A.F., schlechter als bei Anatoxin und unterneutralisierten T.A.-Gemischen, den neutralen Gemischen gleich. Ein vorausgeschicktes lokales Senferythem ließ in 83% innerhalb von 6 Wochen die Schick-Reaktion negativ werden.

Johannsen (Göteborg) findet ebenfalls die Löwensteinsche Salbe zu teuer.

Brokman (Warschau): Die Injektion von Diphtherietoxoid (Anatoxin) ist zwar sehr wirksam, macht aber manchmal unangenehme Reaktionen an der Injektionsstelle (24—48 Stunden), selten Chocksymptome mit Urtikaria. Daher wäre eine Salbenmethode erwünscht.

Neumann (Prag) hat zirka 500 Kinder mit Di.-Salbe behandelt, findet die Methode harmlos und einfach und hat in 8 Monaten nach der Applikation keinen Erkrankungsfall gesehen.

Löwenstein (Wien) freut sich über die Bestätigungen seiner Methode. Bei Kindern bis zu 5 Jahren sind 100% negative Schick-Resultate zu verzeichnen. Die Bevölkerung wird auf Salbenprophylaxe eingehen, auf Injektionen nicht. Die Salbenbehandlung erfüllt die drei Forderungen der absoluten Harmlosigkeit, der leichten Durchführbarkeit und der Wirksamkeit. Der Preis wird durch die Apotheken verteuert. Bei direktem Bezug vom Staatlichen Seruminstitut, Wien IX, ermäßigt sich der Preis auf die Hälfte oder ein Drittel.

Knoepfelmacher (Wien) bemerkt, daß er die Verstärkung des Erwachsenenserum durch Injektion von virulentem Masernblut (nach *Ferenczy* und *Hermann*) vorgeschlagen hat. Er hat selbst 149 Kinder mit Mengen von 5—10, selten 15 ccm vorbehandelt. Davon blieben 104 Kinder masernfrei, 10 Kinder hatten abgeschwächte, 35 typische Masern. Bei der Vorbehandlung mit größeren Mengen von Masernblut und Erhöhung des Quantums des reaktivierten Serums werden die Resultate besser; auch der Entnahmetag des reaktiven Serums spielt eine Rolle.

Brokman (Warschau) berichtet über einen Selbstversuch mit dreimaliger Injektion von je 2 ccm frischem Blut von Masernkranken aus dem Jahre 1922. Das 3 Wochen nach der letzten Einspritzung ihm entnommene Blut wirkte zunächst als prophylaktisches Serum gut, später gar nicht. Er erkrankte kurze Zeit nach der Blutentnahme an einem mehrere Wochen dauernden, unklaren Fieber, das nach 4monatlichem Stillstand wieder aufflackerte.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese völlig unklare Erkrankung zu der Masernbluteinspritzung in Beziehung stand.

Baar (Wien): Reaktives Erwachsenenserum leistet in der Tat weniger als Rekonvaleszentenserum. Einspritzungen von 15—20 ccm reaktiv. Serum verhinderten bei 90% von 300 Gespritzten die Erkrankung an Masern vollständig. Durch Vergleich desselben Serums vor und nach der Reaktivierung ließ sich der Einfluß der Reaktivierung einwandfrei erweisen.

Mendelewa-Hoffmann (Leningrad) hat mit Injektion von 60 ccm nicht vorbehandeltem Erwachsenenserum bei Hunderten von Kindern vollkommenen Schutz erzielt; mit kleineren Mengen mitigierte Masernerkrankungen.

Knauer (Breslau) verwandte Serum von Ärzten und Pflegerinnen der Masernabteilung, die nicht durch Injektion vorbehandelt wurden. Die Erfolge sind mindestens so gut wie die mit revakziniertem Blut. 7—15 ccm Serum gewährten bei 50—60 Vorbehandelten absoluten Schutz, bei dennoch Erkrankten mitigierter Verlauf.

Hottinger (Düsseldorf): Das ganze Problem ist eine rein quantitative Frage; z. B. kann man kaum für jeden Fall 60—100 ccm Serum, wie von Frau *M.-H.* gewünscht, beschaffen. Erkrankungen nach Masernblutinjektionen wurden nicht gesehen. Serum von Ärzten und Pflegepersonal der Masernstation wird in D. häufig als Ersatz für M.R.S. verwendet.

Geldrich (Budapest) ist über die Bestätigung seiner Arbeit über Zuckerbestimmung im Liquor erfreut.

Preisich (Budapest) weist darauf hin, daß bei Pyurie nur Vakzinationen mit dem im einzelnen Falle krankmachenden B. coli therapeutisch wertvoll ist, was sich durch eine positive Intrakutanreaktion mit der Vakzine nachweisen läßt. Mit nicht abgestimmten Vakzinen sind die therapeutischen Erfolge unsicher.

Adam (Danzig) bemängelt die Schlüsse, die *Frank* in seinem Vortrag gezogen hat. Unter den bei Koliinfektionen vorkommenden Stämmen herrschen die Saccharose vergärenden vor.

Fortsetzung der Verhandlungen über Infektionskrankheiten.

Francis Bach (London): *Der akute Rheumatismus als Äußerung der rheumatischen Herzerkrankung.* Zur speziellen rheumatischen Erkrankung rechnet der Vortragende das rheumatische Fieber, den Rheumatismus der Jugendlichen, die rheumatische Herzerkrankung und Chorea. Bei diesen Komplexen sieht er das Auftreten des sogenannten Aschoffschen Körpers im Myokard als die charakteristischste Veränderung an. Allgemein gilt heute der Streptokokkus als der Erreger, was zweifelhaft; einiges spricht auch für ein filtrierbares Virus. Ein Viertel aller Herzerkrankungen beruht auf Rheumatismus. 80% aller Herzerkrankungen bei Menschen unter 40 Jahren beruhen auf Rheumatismus. Die Mitralstenose wird in die gleiche Beziehung zur rheumatischen Infektion gesetzt, wie das Aortenaneurysma zur Syphilis. Leider gibt es keine spezifische Behandlung, und so ist das heutige Problem das der Prophylaxe, das sich in weitgehendem Maße als soziologisches Problem im Kampf gegen ärmliche, feuchte, übervölkerte Wohnungen usw. erweist. In klinischer Beziehung hält Verfasser die Blutsenkungsreaktion für das wertvollste Zeichen, um die Aktivität des rheumatischen Prozesses festzustellen.

R. Jemma (Neapel): *Die Epidemiologie der Leishmaniosis bei Kindern.* Die splenomegalische infektiöse, febrile Anämie befällt vorwiegend Kinder



vom 18. Lebensmonat bis zum 3. Lebensjahr. Die Diagnose wird durch die Punktion des Knochenmarks der Tibia bewerkstelligt, die der Milzpunktion, weil sie gefährlicher ist, vorzuziehen ist. Die Krankheit entwickelt sich meist im Frühjahr oder Sommer und bevorzugt die Kinder der niederen sozialen Schichten. Da die Übertragung von Mensch zu Mensch ausgeschlossen ist, kommen stechende Insekten als Überträger in Frage. Als Zwischenwirt werden einerseits Säugetiere, wie der Hund, andererseits Reptilien, wie Eidechsen usw. angesehen, doch ist diese Frage noch nicht sicher entschieden. Durch die intravenöse Behandlung mit Tartarus stibiatus ist die Mortalität von etwa 80 % auf nunmehr 10 % gefallen. Obwohl die Länder, die am Mittelmeer gelegen sind, von der Krankheit bevorzugt sind, erscheint das Vorkommen isolierter Fälle auch anderswo durchaus möglich.

J. Prochaska (Prag): *Die Flockungsreaktionen bei Diphtherierekonvaleszenten.* Kinder, die zu Heilzwecken irgendein Serum injiziert bekommen hatten, zeigten häufig positive Serumreaktionen, wie sie sonst bei syphilitisch infizierten Individuen vorkommen. Die Wa.R. und die Sachs-Georgi-R. waren unter 300 Fällen nur 8mal, d. h. in etwa 3 % positiv, während sich besonders der Mikro-Meinicke als viel zu empfindlich erwies, indem er in 50 % der Fälle positiv war. Eine Mittelstellung nahm die Meinicke-Trübungsreaktion mit 28,1 % und der Kahn-Test mit 12,9 % ein. Die Veränderungen im Rekonvaleszentenserum, die zu diesen Reaktionen führen, sind weder von dem Auftreten der Serumkrankheit, noch von der Schwere der Diphtherie, noch vom Vorhandensein von Antitoxin im Serum oder von der Art der Injektion abhängig. Vortragender möchte sie im Sinne der Forßmannschen heterogenen Antigen-Reaktion auffassen.

W. Pockels (Frankfurt a. M.): *Milz und Immunität.* Milzextrakt steigert außerordentlich mehr als andere Organextrakte oder Aolan die Abwehrkräfte gegen Infektionserreger. Durch gleichzeitige Neosilbersalvarsaninjektionen wird der therapeutische Effekt bei Trypanosomeninfektionen auf über 100 % gesteigert. Da aber im gleichen Maße auch die Toxizität steigt, ist bei der Kombinationsbehandlung beim Menschen zur Vorsicht zu raten.

P. Woringer (Straßburg): *Untersuchungen über die immunisierenden und allergischen Reaktionen der Haut.* Nach dem Vorbild der Hautreaktion bei der Vakzination unterscheidet Vortr. Hauterscheinungen, die entweder lokalisiert oder generalisiert als immunisierende Hautreaktion während der Entstehung der Antikörper angesehen werden (Variola vera, Varizellen, Masern usw.). Im Gegensatz dazu stehen Hautmanifestationen, die als allergisch aufgefaßt werden, und deren Typus der Tuberkulinreaktion ist. Vortr. konnte eine Reihe von Kindern beobachten, bei denen absichtlich nur eine Körperhälfte mit der Quarzlampe bestrahlt worden war, und die teils vakziniert wurden, teils zufällig in diesem Zustande an Masern oder Windpocken erkrankten. Eine Reihe ebenso bestrahlter und auf Tuberkulin reagierender Kinder wurden auf der bestrahlten wie unbestrahlten Körperhälfte möglichst gleich angestellten Tuberkulinreaktionen, Ekzematiker, Prüfungen mit Eiereiweiß unterzogen. Die Beobachtungen ergaben zwei gänzlich divergente Reaktionsformen: die immunisierenden Hauterscheinungen vollziehen sich auf der bestrahlten Haut viel intensiver und schneller als auf der nicht bestrahlten Haut. Gerade umgekehrt vermindert das Ultraviolettlicht die Ansprechbarkeit der Haut gegen Tuberkulin und Eiereiweiß in auffälliger Form. Immunität und Allergie sind also völlig voneinander unabhängige Prozesse, die ganz verschiedenartigen

Gesetzen folgen, und Vortr. glaubt, daß solche Beobachtungen dazu dienen können, eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob fragliche Hauterscheinungen als allergische oder immunisatorische Vorgänge aufgefaßt werden können. Er möchte glauben, daß sich bei einem bestrahlten Individuum Immunität schneller und stärker ausbildet als bei einem Menschen mit Lichtmangel, und er möchte deswegen die U.V.-Bestrahlung bei infektiösen Zuständen, insbesondere auch bei chronischen zur Anwendung bringen. Andererseits vermindert das U.V.-Licht die allergische Reaktivität der Haut und sollte deswegen bei einschlägigen Krankheitserscheinungen, z. B. bei manchen Ekzemformen zur Anwendung kommen. (Siehe auch Vortrag *Muggia.*)

J. Suranyi (Budapest): *Über das Verhalten des säurelöslichen (anorganischen) Phosphors im Serum bei Chorea minor.* Auf Grund der Beziehungen zwischen Muskelarbeit und Phosphor und dem Zerfall des Guanidinphosphors in Verbindung mit Nervenerregung, wurde bei Kindern mit Chorea eine mehr oder minder erhebliche Steigerung des anorg. Serum-P gefunden. Die Vermehrung zeigte einen dem Krankheitsbild entsprechenden Verlauf und wiederholte sich bei Rezidiven.

F. Bacan (Buenos-Aires): *Der chronische erbsyphilitische Rheumatismus beim Kinde.* Verfasser rechnet zu diesem Krankheitsbild fast alle Formen nicht akuter Gelenkerkrankungen, von der einfachen Hydarthrose angefangen bis zu den ankylosierenden und deformierenden Formen an einem, wenigen oder vielen Gelenken. Differentialdiagnostisch kommt für den Vortr. im wesentlichen nur die Tuberkulose in Frage, die er durch vorausgehende Tuberkulinreaktion ausschließt. Die Wassermannsche Reaktion im Blut oder aus dem Gelenkerguß unterstützt die Diagnose. Meist soll keine erworbene, sondern die „Heredo-Lues" vorliegen. (Die klinische Schilderung entspricht dem Krankheitsbild, das wir im allgemeinen als Arthritis deformans juvenilis bezeichnen.) Die antiluetische Behandlung mittels Jod, Quecksilber und Arsen zeitigte keine Erfolge.

(Fortsetzung folgt.)

Sachregister für Band 126—130.

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.

Bsp. = Buchbesprechung. P. = Personalien.

F.

G.

H.

I.

L.

M.

N.

O.

T.

U.

V.

Namenregister für Band 126—130.

Die fett gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.

JAHRBUCH

FÜR

KINDERHEILKUNDE

UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

J. v. BOKAY — BUDAPEST
A. CZERNY — BERLIN
E. FEER — ZÜRICH
E. MORO — HEIDELBERG

131., der dritten Folge 81. Band

Mit zahlreichen Abbildungen im Text und zwei farbigen Tafeln



BERLIN 1931
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 39

Piererscbe Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co., Altenburg (Thür.).

Inhalts-Verzeichnis.

Original-Arbeiten.

Seite

I.

(Aus der Univ.-Kinderklinik Köln [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *Siegert*].)

Über den Einfluß des „Vitamin D" auf den rachitisfreien Organismus.

III. Der Einfluß des Nahrungsmilieus auf die Wirkung des „Vitamin D", ein Beitrag zur Frage der Hypervitaminose durch „Vitamin D"[1].

Von

Privatdozent Dr. F. THOENES,
Oberarzt der Klinik.

Inhaltsübersicht.

A. Einleitung.

Seit der Erkenntnis von der Bedeutung des D-Faktors in der Nahrung für die Entstehung der Rachitis und seit der Einreihung des bestrahlten Ergosterins in die Hilfsmittel für ihre Behandlung, ist das Urteil über den Wert dieses Stoffes mehrfachen Wandlungen unterworfen gewesen. An seiner prompten und sicheren Heilwirkung auf alle Formen der floriden Rachitis ist allerdings wohl nie gezweifelt worden. Zweifelhafter hingegen wurde das Mittel verschiedentlich bezüglich der Prophylaxe beurteilt, bei der auf der einen Seite immer wieder einzelne

[1]) Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde zu Wiesbaden, April 1930.

Versager, auf der anderen auch vereinzelte Schädigungen zur Beobachtung kamen, die den Stoff als eine differente Substanz erkennen ließen und deshalb nachdrücklich die Aufmerksamkeit auf die Frage der Dosierung lenkten. Problematisch wurden die Dinge dann bekanntlich durch die Beobachtungen von *Bamberger* und *Spranger*, nach denen bei der Verabreichung von 5 bis 30 mg Ergosterin als Vigantol pro Tag an ältere tuberkulöse Kinder erhebliche Schädigungen vorgekommen waren. So konnte es nicht ausbleiben, daß entgegen der anfänglichen fast rückhaltlosen Anerkennung später ein gewisser Rückschlag eintrat, der in einer kritischeren Einstellung bei der Beurteilung des Stoffes zum Ausdruck kam. Diese Änderung der Situation wurde indessen nicht nur durch jene ziemlich vereinzelt gebliebenen Erfahrungen am Menschen, sondern hauptsächlich durch die Ergebnisse des Tierexperimentes veranlaßt.

Schon im Jahre 1927 hatte nämlich *Reyher* und bald danach *Pfannstiel* in zunächst wenig beachteten Diskussionsbemerkungen auf die Möglichkeit von Schädigungen durch größere Mengen von Ultraviolett-Bestrahlungen oder von bestrahltem Ergosterin hingewiesen. *Pfannstiel* berichtete, daß die Zufuhr großer Dosen von Vigantol an Kaninchen den Tod unter dem Bilde schwerster Kachexie herbeiführe. Gleichzeitig war auch Verfasser zu dem gleichen Ergebnis bei der Ratte gelangt, dessen persönliche Mitteilung an die Hersteller des Vigantols zunächst auf Überraschung und Ablehnung stieß. Später hat dann *Pfannstiel* seine Angaben ergänzt und festgestellt, daß monatelange Verabreichung von nur 2 Tropfen Vigantol in 1%iger Lösung bei Kaninchen im Gewicht von 2 bis 3000 g anfänglich zum Nachlassen der Freßlust, zu Abmagerung, Gewichtsabnahme, struppigem Fell, schweren Durchfällen und schließlich zum Tode führe. Er hat diesen Zustand als Hyper-Vitaminose bezeichnet, dem *Kreitmeier* durch anatomische Untersuchungen der an solcher Störung verendeten Tiere erstmalig genaue anatomische Unterlagen gab. Die von ihm mit *Moll* und *Hinzelmann* durchgeführten Studien brachten den Beweis, daß die Überdosierung des bestrahlten Ergosterins bei Katzen sowohl wie bei Kaninchen und Ratten zu einer Kalkablagerung nicht nur im Knochen, sondern in den Geweben der verschiedensten Organe führen kann, von denen kein einziges prinzipiell von der Beteiligung an der Störung ausgeschlossen zu sein schien. Die schwersten Veränderungen fanden sich offenbar an besonders disponierten Stellen, in der Aorta und in den Nieren.

Hier lagen die Kalkmassen sowohl in der Lichtung der Kanälchen, als Kalkzylinder, wie in der Membrana propia der Tubuli, in den Glomerulis wie in den zu diesen führenden Gefäßwandungen. Die großen und die kleinen Blutgefäße des Organismus zeigten sich zum Teil in starre Röhren umgewandelt und wiesen Veränderungen auf, denen *Wenzel* sowie *Hückel* eingehende Studien widmeten. Später haben dann *Collazzo, Rabl, Rubino, Schmidtmann, Knöpfelmacher* und *Reiter, Dixon* und *Clifford* u. a. diese Befunde erhärtet und erweitert. *Wenzel* verfolgte dann die nach der Verabreichung von bestrahltem Ergosterin auftretenden Gefäßschädigungen etappenweise und legte dabei die Unterschiede fest, die jene vor denen der Adrenalin- und Cholesterin - Sklerose quantitativ und qualitativ auszeichnen. Dabei ergab sich, daß die Ergosterin-Sklerose offenbar durch eine primäre Verkalkung gesunder, mikroskopisch vorher jedenfalls nicht erkennbar veränderter Partien gekennzeichnet ist, im Gegensatz zu dem wohl sekundären Prozeß der Kalkablagerung in ein durch die Einwirkung von Adrenalin und Cholesterin schon geschädigtes Gewebe.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich: Die anatomischen Untersuchungen haben ergeben, daß das in hohen Dosen verabreichte, bestrahlte Ergosterin (in einzelnen Fällen soll auch das unbestrahlte Ergosterin bei längerer Verabreichung so gewirkt haben) im Tierversuch schwere Organveränderungen, und zwar insbesondere Sklerose der Gefäße, sowie ausgedehnte Verkalkungen im Parenchym innerer Organe (Nieren, Darm, Milz, Herz) bedingt. Diese Veränderungen wurden von den meisten Autoren auf eine Überdosierung des Stoffes zurückgeführt und gaben deshalb den wesentlichen Anlaß zu einer Überprüfung und Reduzierung der in der menschlichen Therapie und Prophylaxe üblichen Dosierung. Diese Frage war allerdings inzwischen um so dringender geworden, als nach einer Mitteilung von *Putschar* die gleichen, aus dem Tierexperiment bekannten oben beschriebenen Nierenveränderungen sich bei einem 5½ Monate alten, hochgradig atrophischen Säugling autoptisch hatten feststellen lassen, der vor seinem Tode ohne nachweisbaren Organbefund ständig kränkelte, während er 96 Tage lang täglich 2,4 mg Vigantol erhalten hatte. Damit war allerdings die Verbindung zwischen Tier- und Menschenpathologie zweifelsfrei gegeben und die Behauptung entkräftet, daß die schädigende Dosis im Tierexperiment weit über den Mengen liege, die beim Menschen zur Verwendung kämen.

Bei der Festsetzung der für die Anwendung beim Menschen in Frage kommenden Dosierung des Vigantols ist, wie *György* mitteilte, der Rattenversuch maßgebend gewesen, und zwar so, daß die gerade noch Heilwirkung entfaltende Dosis minima durch Verfütterung an rachitische Ratten bestimmt wurde. Dabei ist *György* selbst, in Übereinstimmung mit *Rosenheim* und Heß, anfangs zu einer Menge von $^1/_{500}$ bis $^1/_{1000}$ mg pro Tag und Ratte gelangt, während andere Autoren (*Hottinger* u. a.) nur $^1/_{10000}$ bis $^1/_{100000}$, also eine 10fach bis 100fach kleinere Menge des optimal bestrahlten Ergosterins ermittelten. Die Feststellung dieser starken Unterschiede sowie die von *Bamberger* und *Spranger* mitgeteilten Schädigungen haben *György* veranlaßt, die Dosierung nachzuprüfen, um so mehr, als bei dem im Handel befindlichen „Radiostol" eine wesentlich geringere Dosierung schon seit längerer Zeit mit Erfolg verwandt wurde. Dabei wurde die von *Hottinger* u. a. ermittelte wesentlich kleinere Dosis für den Rattenversuch bestätigt und die mittlere therapeutische Tagesdosis auf ungefähr 1 mg, die prophylaktische auf 0,1 bis 0,5 mg ermittelt. Damit wurde gleichzeitig die Frage der toxischen Wirkung des Ergosterins als eine Frage der Überdosierung entschieden. Seit Erscheinen der damit beschäftigten Arbeit von *György* war kaum 1 Jahr vergangen, und schon wurden Stimmen laut, welche die darin festgesetzte Dosierung noch immer nicht für endgültig hielten. So ermittelte *Catel* die für die Heilung der Rachitis optimale Menge von Ergosterin auf 0,5 mg täglich, während *Rietschel* sie auf 2 bis 2,4 mg täglich angab. Ich selbst sah typische Störung nach der mehrmonatigen, sehr vorsichtigen, allerdings ununterbrochenen Dosierung von 0,08 bis schließlich 0,24 mg täglich auftreten. Damit erscheint mir erwiesen, daß noch immer nicht die Abgrenzung der optimalen und minimalen Vigantoldosis für prophylaktische und therapeutische Zwecke gesichert ist. Es entsteht die Frage, ob wir nicht in der Lage sind, wenigstens im Tierversuch, eine minimale toxische Dosis sicher zu ermitteln, um von dieser aus auch der Festsetzung einer Maximaldosis für den Menschen näherzukommen.

Betrachten wir daraufhin die im Tierversuch zum Studium der toxischen Wirkung des Ergosterins angewandten Dosen, so kommen wir allerdings zu recht verschieden großen Mengenangaben, insbesondere wenn wir verschiedene Tierspezies ins Auge fassen. Aber auch innerhalb der gleichen Tierart schwanken die Mengenangaben in beträchtlicher Breite. Nehmen wir als

Beispiel dafür die Ratte, so finden wir bei *Seel* die Angabe, daß überhaupt erst 2—5 mg täglich bei normalen Tieren toxisch wirken. *Holtz* kommt auf eine Menge von 10 mg, die erst nach 5—8 Wochen zum Tode führen, während *Kreitmeier* schon mit 1 mg täglich — also mit dem 10. Teil der Dosis von *Holtz* — bereits in 20 Tagen den Tod erzielte, mit 10 mg täglich hingegen schon in 10 Tagen. Ähnlich sind die Schwankungen beim Kaninchen und auch bei der Katze. Das größte Interesse beanspruchen in dieser Richtung die Untersuchungen von *Schmidtmann*. Sie konnte nämlich durch genaue histologische Kontrolle von jungen Katzen im Gewichte von 700 bis 900 g nach der Fütterung von Vigantol zeigen, daß bereits kleine und kleinste Mengen zu schweren, teilweise tödlichen Schädigungen führen. Zunächst gelang es ihr nicht, bei der Verwendung des 1%igen Vigantols eine Tagesdosis zu ermitteln, deren Verabreichung über mehrere Wochen nicht zu Schädigungen geführt hätte. Aber auch bei der Verabreichung von 1 Tropfen des standardisierten, ungefähr 0,2%igen Stoffes trat bei jungen Katzen bereits nach 8—10 Tagen der Tod ein, und zwar bei schwerer Verkalkung der Organe. Hier wirkten also bereits Mengen von 0,08 mg täglich in kurzer Zeit tödlich.

Danach ist also die oben gestellte Frage zu verneinen: Wir kennen bisher die minimaltoxische Dosis des Ergosterins im Tierversuch trotz zahlreicher Bemühungen nicht, und wir sind deshalb, insbesondere nach den Untersuchungen von *Schmidtmann* verpflichtet, die Frage zu stellen, ob es überhaupt eine unschädliche Dosis für den rachitisfreien Organismus gibt.

Diese Frage rührt anscheinend an den Grundlagen der modernen Rachitislehre. Wohl aber nur scheinbar. Denn wenn auch an der prinzipiellen Bedeutung des D-Faktors für die Entstehung, Verhütung und Heilung der rachitischen Kalk- und Phosphorstoffwechselstörung kaum noch ein Zweifel bestehen kann, so ist doch vielleicht zu wenig beachtet worden, daß unter dem Begriff des Rachitisschadens noch mehr zu verstehen ist als nur ein Mangel an Ergosterin in der Nahrung, daß vielmehr unter den durch *von Pfaundler* als Wurzel der Rachitis bezeichneten drei Faktoren (spezielle Disposition, mangelhafte mütterliche Protektion, Domestikation) Schäden summiert sind, die nicht alle unter den großen Hut der Avitaminose D zu bringen sind. Diese Schäden bleiben aber doch für die Entstehung, Heilung und Prophylaxe der Rachitis bedeutungsvoll, indem sie die Wirkung des D-Faktors in der Nahrung zu kompensieren

vermögen. Daraus geht hervor, daß die Ermittelung einer schädlichen oder unschädlichen Dosis für den rachitisfreien Organismus *schlechthin* auf Schwierigkeiten stoßen muß.

Unter den für die Entstehung und Heilung der Rachitis wichtigen Faktoren spielt die Form der Ernährung, wie wir aus dem Rattenversuch und aus der Menschenpathologie wissen, ganz unabhängig vom Gehalt der Nahrung an Vitamin D, eine wichtige Rolle. Diese Tatsache ist gegenüber der neuen Entdeckung des D-Faktors vielleicht etwas vernachlässigt worden. Dieses Vorgehen kam dadurch zustande, daß der wesentliche Teil unserer Kenntnisse über die Bedeutung des D-Faktors auf dem Wege komplizierter Analysen gewonnen werden mußte, durch die Zerschlagung komplizierter Nährstoffe in kleinste Teile, durch die Herausnahme einer schon in kleinster Menge wirksamen Substanz aus Begleitstoffen und Muttersubstanzen, über deren eigene Wirkung auf den Stoffwechsel und seine speziellen Störungen wir noch relativ wenig wissen. Dadurch erhielten wir eine lebensnotwendige Substanz, zwar rein, aber „nackt“ in die Hand, und operierten dann mit ihr allgemein wie mit einem Medikament statt mit einem Nährstoff.

So wurde die Frage der Vigantoldosierung bisher einseitig, ohne Rücksicht auf das Nahrungsmilieu behandelt, das wir in kaum einer der bisherigen klinischen Arbeiten, die sich mit der Dosierung des Ergosterins beim Menschen beschäftigen, berücksichtigt finden. Die Dosierung ruht auf den im Rattenversuch ermittelten Werten, abhängig von der prophylaktischen oder therapeutischen Wirkung der hinzugefügten Ergosterinmengen bei einer vitasterinfreien und nach ihrer sonstigen Zusammensetzung die Rachitis bei der Ratte provozierenden Kost. Die dort gesammelten Erfahrungen wurden nun auf den Menschen übertragen, ohne aber die Zusammensetzung der Nahrung zu bestimmen, bei der das Ergosterin verwandt werden sollte. Mußte deshalb nicht der Gedanke kommen, daß die Schwankungen in den Angaben der für die Heilung und Prophylaxe der Rachitis erforderlichen Ergosterinmengen und die Unterschiede in den Angaben der für das Tier toxischen Dosis, zum Teil wenigstens, durch die fehlende Berücksichtigung des Nahrungsmilieus bedingt sein könnten?

Aus diesen Überlegungen heraus waren Versuche erforderlich, die feststellen sollten, ob und wie verschiedene Nahrungsstoffe die Wirkung des Ergosterins auf den Organismus zu beeinflussen vermögen.

Diese Aufgabe, der wir im Verlaufe der letzten Jahre nachgegangen sind, ohne inzwischen zu völligem Abschluß gelangt zu sein, hat inzwischen auch schon andere Autoren beschäftigt. Zuerst hat *Reyher* darauf hingewiesen, daß vitaminfrei ernährte Tiere gegen das Vitamin D besonders empfindlich wären, ohne allerdings dafür nähere Unterlagen zu bringen. Dann hat *Schmidtmann* feststellen können, daß ein fast absoluter Kalkmangel in der Nahrung die Toleranz gegen Ergosterin erhöht. Sie hat auch bereits Studien über den Einfluß der Cholesterinfütterung bei gleichzeitiger Ergosterindarreichung gemacht. *Seel* hat gefunden, daß die mit Rachitiskost ernährten und rachitisch gewordenen Ratten bei dieser Kost gegen große Dosen von Vigantol besonders empfindlich seien. *Harris* und *Moore* ermittelten, daß große Dosen von Vitamin B in 2 Fällen bei Ratten den schädigenden Einfluß großer Mengen von Vitamin D, in anderen Fällen den großen Dosen von Lebertran auf die Gewichtskurve auszugleichen vermochten, und *Herrmann* zeigte den gegen die sklerosierende Wirkung des Ergosterins gerichteten Einfluß der „Kombucha“.

B. Methodik.

Die zu unserem Zwecke durchgeführten eigenen Untersuchungen wurden an jungen Ratten gleicher Würfe aus eigener Zucht vorgenommen. Zur Verwendung kamen im allgemeinen Tiere zwischen 45 und 55 g Anfangsgewicht, die möglichst gleichmäßig verteilt wurden. Bei diesen Tieren wurde der Einfluß des Ergosterins als 1%iges Vigantol in sogenannter toxischer Dosis bei verschiedenartigem Nahrungsmilieu studiert. Als Kriterium für die Wirkung des Ergosterins wurde zunächst nur die Entwicklung der Gewichtskurve herangezogen. Weiterhin gesellte sich dieser Methode die histologische Untersuchung der Nieren und die Ermittelung des Kalk- und Phosphorgehaltes des Extremitätenskelettes hinzu. Die Tiere befanden sich während der Versuche in Drahteinzelkäfigen unter stets gleichen äußeren Bedingungen. Sie wurden 2tägig gewogen; ebenso wurde 2tägig die aufgenommene Futtermenge bestimmt. Das Vigantol erhielten die Tiere täglich oder auch, je nach der Empfindlichkeit des Wurfes, 2tägig mit einer Pipette zugemessen. Es wurde den Tieren einzeln in das Maul gegeben und dabei sorgfältig darauf geachtet, ob es auch geschluckt wurde. Die Versuchsdauer war verschieden bemessen, sie schwankt zwischen 50 und ungefähr 120 Tagen.

C. Die Versuche.

I. *Vorversuche.*

Versuchsreihe 1.

In der ersten Versuchsreihe wurde eine als Standardkost I benannte Kostform verwandt: 50% Labquark, aus maximal durch die Zentrifuge entfetteter Magermilch gewonnen, 40% Zwiebackmehl und 10% Kuhmilchmolke, eine wenn auch nicht absolut fettfreie, so doch fettarme Kost, die den Tieren in Form von kloßartigen Gebilden vorgesetzt wurde. Mit Rücksicht auf die bereits vorher gesammelten Erfahrungen, daß Tiere verschiedener Würfe auf Ergosterin verschiedenartig reagieren können, kam es zunächst darauf an, zu ermitteln, wie die Tiere des gleichen Wurfes die Verabreichung des Vigantols beantworten. Dabei ergab sich, wie aus den Gewichtskurven (Fig. 1 bis 6) hervorgeht, daß auch hier individuelle Verschiedenheiten vorkommen. Abgesehen von Würfen mit größerer und solchen mit geringerer Resistenz gegen das bestrahlte Ergosterin, finden wir auch innerhalb eines Wurfes einzelne Tiere aus der Reaktionsbreite der Majorität herausfallend. Darauf ist natürlich bei der Beurteilung aller Versuche auch weiterhin Rücksicht zu nehmen.

Im ganzen betrachtet zeigt sich bei diesen Versuchen eine relativ hohe Toleranz der Tiere, die nur in Ausnahmefällen, bei einer Dosierung des Ergosterins von 0,2 mg Vigantol pro die im Verlaufe einer Versuchsdauer von durchschnittlich 50 Tagen zum Exitus kamen. Sie boten dabei das aus anderen Mitteilungen bekannte Bild: zunehmender Appetitsmangel, struppiges Fell, Nachlassen der Munterkeit, gegen Ende durchfälliger Stuhl. Vereinzelt beobachteten wir schon hier Sekretbildung an den Augenlidern und ein blutig-eitriges Sekret an der Nase der Tiere.

Versuchsreihe 2.

In dieser Versuchsserie kam die synthetische Kost von *Mac Collum* zur Erzeugung der Beri-Beri zur Verwendung[1]), die wir in unseren Versuchen als Standardkost II bezeichneten. Dabei zeigte sich, daß die Verabreichung gleicher Mengen von

---

[1]) Kasein (gereinigt) 18,0
Salzgemisch 3,7
Agar-Agar 2,0
Dextrin 71,3
Butterfett 5,0

Ergosterin, wie in Versuchsreihe 1 (0,2 mg täglich), von den Tieren sehr schlecht vertragen wurde. Sie starben oft bereits nach wenigen Tagen (Fig. 7—8), während die von Vigantol

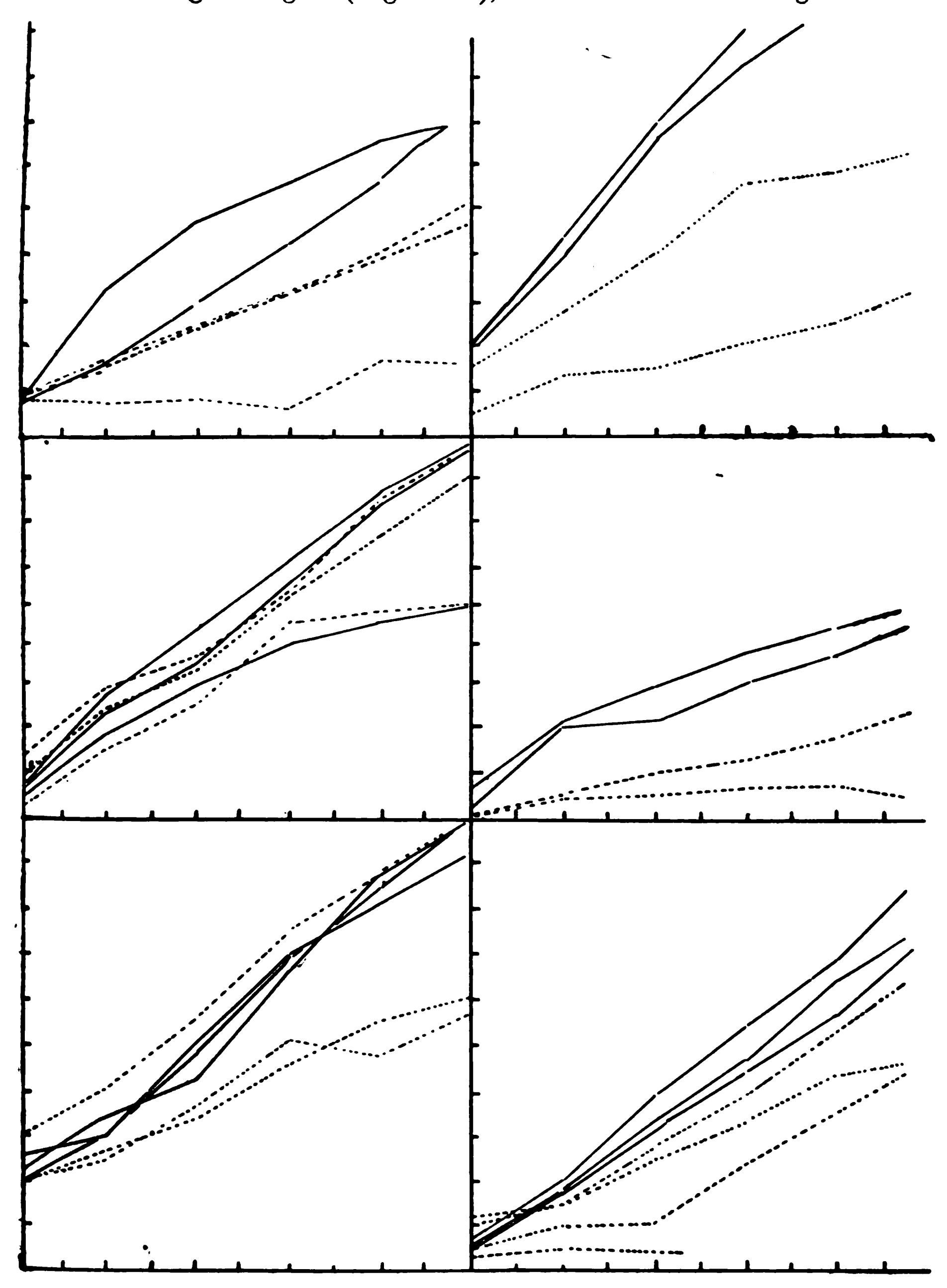


Fig. 1—6. Ratten bei Standardkost I. Ausgezogene Linie: vigantolfreie Kontrollratten. Gepunktete Linie: Vigantolratten (0,2 mg täglich). Versuchsdauer 50 Tage.

freigehaltenen Tiere noch lange bei dieser Kost weiterlebten, wenn sie auch nicht gerade besonders gut gediehen. Ein Ver-

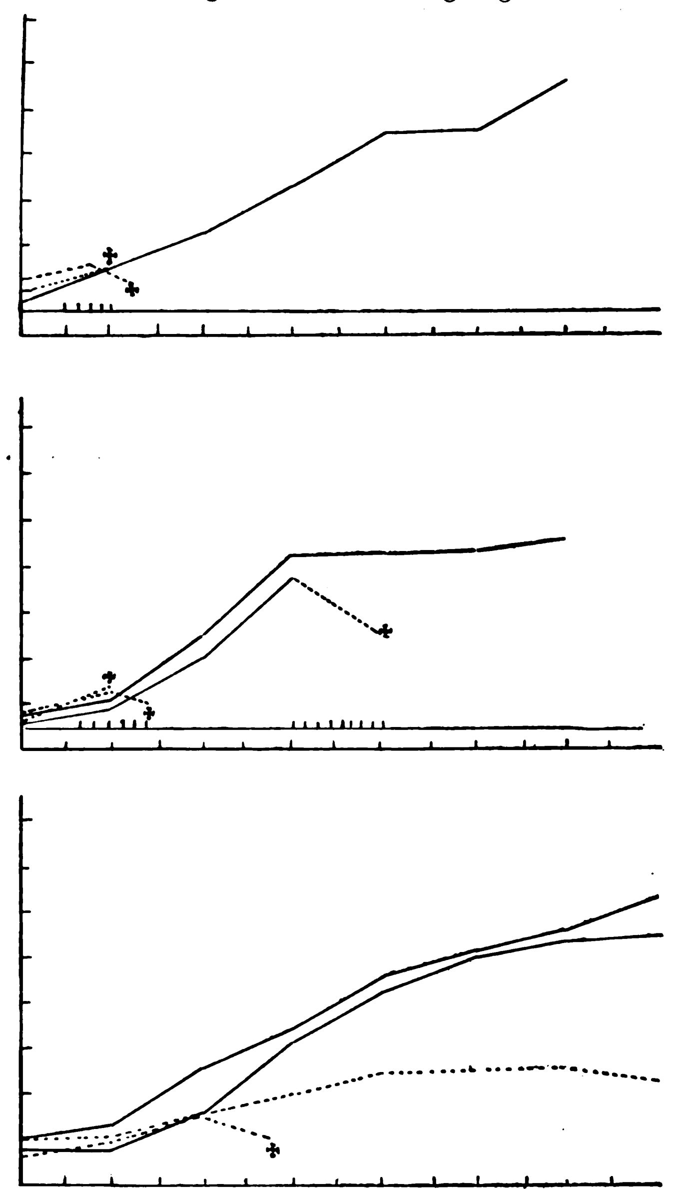


Fig. 7—9. Ratten bei Standardkost II. Ausgezogene Linie: vigantolfreie Kontrolltiere: gepunktete Linie: Vigantoltiere. Die senkrechten Striche auf der mittleren Horizontalen geben die Anzahl der Vigantoldosen (0,2 mg) an. Die Vigantoltiere von Fig. 9 erhielten das Vigantol während der ganzen Versuchsdauer (0,002 mg) täglich.

gleich der Ergebnisse aus Reihe 1 mit dieser Serie ergab jedenfalls eine wesentlich stärkere Empfindlichkeit bei dieser Fütte-

rung gegen das Ergosterin. Gemessen an der Lebensdauer und der Entwicklung der Gewichtskurve der zur Verwendung gekommenen Tiere, mußte diese Empfindlichkeit als ungefähr 100fach stärker eingeschätzt werden; denn selbst Mengen von 0,002 mg täglich (gewonnen durch Verdünnung der 1%igen Vigantollösung mit Sesamöl) setzten noch innerhalb einer mehrwöchigen Periode eine tödliche Störung oder veranlaßten doch eine deutliche Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung (Fig. 9).

Aus dem Vergleich dieser beiden Versuchsreihen schlossen wir, daß die Empfindlichkeit des normalen Rattenorganismus gegen das bestrahlte Ergosterin von der Grundnahrung weitgehend abhängig sein muß, und es erwuchs daraus die Aufgabe, festzustellen, an welche Komponenten der Nahrung diese Wirkung geknüpft sein möchte.

II. *Hauptversuche.*

Zweifellos stehen zur Klärung dieser Frage, entsprechend der vielfachen, dafür in Betracht kommenden Möglichkeiten, verschiedene Wege offen. Der von uns dazu eingeschlagene Weg stand unter dem Einfluß der erstmal von *A. Frank* und von Hopkins (1923) festgestellten Tatsache, daß die einseitige Überdosierung eines einzelnen Vitamins zu einer Beeinträchtigung der Gesamtentwicklung und zu verschiedenen Krankheitserscheinungen des Tierorganismus führen kann. So hat *Hopkins* mitgeteilt, daß nach seiner Beobachtung größere Mengen von Lebertran giftig wirken können, wenn die Nahrung nicht gleichzeitig einen Überschuß an Vitamin B enthält. Und unabhängig davon konnte gleichzeitig *Frank* ermitteln, daß eine einseitige Ernährung mit Butterfett zu einem Hautausschlag an den Ohren, zu schlechter Beschaffenheit des Fells (Struppigkeit), teilweise auch zu verminderter Gewichtszunahme führt, und daß diese Erscheinungen zu verhindern sind, wenn gleichzeitig Vitamin B und C in größerer Menge verabfolgt werden. *Frank* hat diese Erscheinung als Korrelationsstörung der Vitamine bezeichnet. Seine Versuche wurden unlängst von *Caredda* bestätigt. In ungefähr gleicher Richtung bewegten sich auch die Arbeiten von *Mouriquand* und *Michel* (1922) sowie die von *Beszonoff* (1923), die die schädliche Wirkung großer Lebertranmengen auf das Meerschweinchen durch die Verabreichung von Vitamin C ausglichen, während *Hojer* (1926) die von *Agduhr* (1925) durch große Dosen von Lebertran hervorgerufene Degeneration des

Herzmuskels durch einen Überschuß von Vitamin B verhindern konnte. Danach darf heute wohl als feststehend erachtet werden, daß die Störung der Vitaminkorrelation in der Nahrung für das ungestörte Gedeihen des Tierorganismus von Bedeutung ist.

Durch die interessanten Untersuchungen von *Kollath* aus allerletzter Zeit findet diese Tatsache noch eine gewisse Bestätigung, zugleich aber eine Erweiterung. Wir dürfen nach seinen Untersuchungen annehmen, daß die normale Korrelation der Vitamine nicht nur für das normale Gedeihen der Tiere, sondern auch die gestörte Korrelation, d. h. das entsprechende Überwiegen anderer Vitamine (oder auch anderer Nahrungsbestandteile) für die Entstehung der Avitaminose von Bedeutung ist. Nach diesen bereits vorliegenden Untersuchungsergebnissen der in ihrer Bedeutung vielleicht nicht hinreichend gewürdigten Arbeiten, mußten die durch große Mengen von Vitamin D hervorzurufenden, zunächst von *Pfannstiel* und später von *Kreitmeier* als Folge einer Hypervitaminose gedeuteten Erscheinungen, möglicherweise als eine Störung der Vitaminkorrelation, des Vitamingleichgewichtes in der Nahrung aufgefaßt werden. Unter solcher Voraussetzung wäre dann besser von einer *relativen* Hypervitaminose —D oder auch von einer relativen Hypovitaminose —A bezüglich B, respektive C zu sprechen. Aufbauend auf diesen oben geschilderten Versuchen und den gleichen Gedankengängen haben bereits *Harris* und *Moore* den Versuch unternommen, die Erscheinungen der Hypervitaminose D durch die Beifütterung größerer Mengen von Vitamin B zu beeinflussen und sind dabei zu einem teilweisen Erfolge gelangt. Auch die Versuche von *Herrmann*, durch Verfütterung von „Kombucha“ den gleichen Effekt zu erzielen, gehören hierher. Während letztere in neuester Zeit durch *Beumers* und durch *Haffners* Nachprüfung aber keine Bestätigung gefunden haben, haben wir unabhängig von *Harris* und *Moore* Versuche mit Vitamin B angestellt, die, da sie mit wesentlich geringeren Mengen von Vitamin B unternommen wurden, nicht direkt in Vergleich mit den Versuchen der amerikanischen Autoren treten können. Jedenfalls konnten wir in *Versuchsreihe 3* durch die Zulage von 3 bis 5% Hevitan als Träger von Vitamin B keinen Einfluß auf die Gewichtskurve der gleichzeitig mit Vitamin D gefütterten Tiere nehmen.

Infolge dieser eigenen negativen Ergebnisse bei der Verwendung von Vitamin B zur Verhütung hypervitaminotischer

Erscheinungen[1]) bei der Verabreichung von bestrahltem Ergosterin, wandten wir unsere Aufmerksamkeit dem Vitamin A zu. Wir wurden dabei geleitet durch die Ergebnisse unserer

Versuchsreihe 4,

in der wir bei Ratten, die mit Standardkost I ernährt wurden, mehrfach die Zeichen der Avitaminose A, also Xerophthalmie und Keratomalazie, auftreten sahen, wenn ihnen größere Dosen von bestrahltem Ergosterin verabreicht wurden als in den anderen Versuchsreihen. Die Mengen wurden individuell so bemessen, daß die Tiere dabei nicht zu schnell zugrunde gingen. Die Ergosteringaben wurden deshalb auch tageweise, wenn es nötig schien, einmal ausgesetzt. Die Dosen schwankten zwischen 0,5 und 1 mg Ergosterin täglich. Dabei trat, wie aus den beifolgenden Kurven hervorgeht (Fig. 10—12), meistens nach längerer Zeit, nicht nur eine Schwellung und Rötung der Augenlider mit blutig-eitriger Sekretion, sondern bald danach auch eine deutliche Trübung, schließlich eine Ulzeration der Hornhaut auf, die auch bei Untersuchung durch den Ophthalmologen[2]) als Keratomalazie angesprochen wurde. Die vigantolfreien Kontrolltiere gediehen indessen ausgezeichnet weiter und blieben frei von solchen Erscheinungen.

Aus diesen Versuchsergebnissen zogen wir den Schluß, *daß große Dosen von „Vitamin D“ zu einer relativen Avitaminose — A und den typischen Erscheinungen dieser Erkrankung führen können*, auch dann, wenn die Grundnahrung, die für das Gedeihen der von Vitamin D frei gehaltenen Tiere ausreichende Mengen von Vitamin A enthält.

In weiteren Versuchen prüften wir nun den Einfluß des Vitamin D bei einer von Vitamin A völlig freien Kost, ähnlich wie dies *Green* und *Mellanby* getan haben.

Versuchsreihe 5.

Die Tiere erhielten folgende Versuchskost: 18% Casein Hamarsten (bei 120° 48 Stunden erhitzt), 15% Palmin, 2% Zellulose, 58,8% Reisstärke, 6,14% Salzgemisch, zu Kuchen gebacken, die sehr gern genommen wurden. Ein Teil derselben erhielt außerdem 0,2 mg Ergosterin täglich. Während nun *Green*

[1]) Weitere Untersuchungen zur Prüfung größerer Mengen von Vitamin B auf die Erscheinung der Hypervitaminose D sind im Gange.

[2]) Herrn Prof. *Cords* sei an dieser Stelle für seine Bemühung bestens gedankt.



und *Mellanby* bei ihren Versuchen bereits den Eindruck gewannen, daß die Zufügung von Vitamin D zu einer A-vitaminfreien Kost das Auftreten der Avitaminose A fördere, indem es die Erscheinungen des nach obigen Autoren für den Mangel

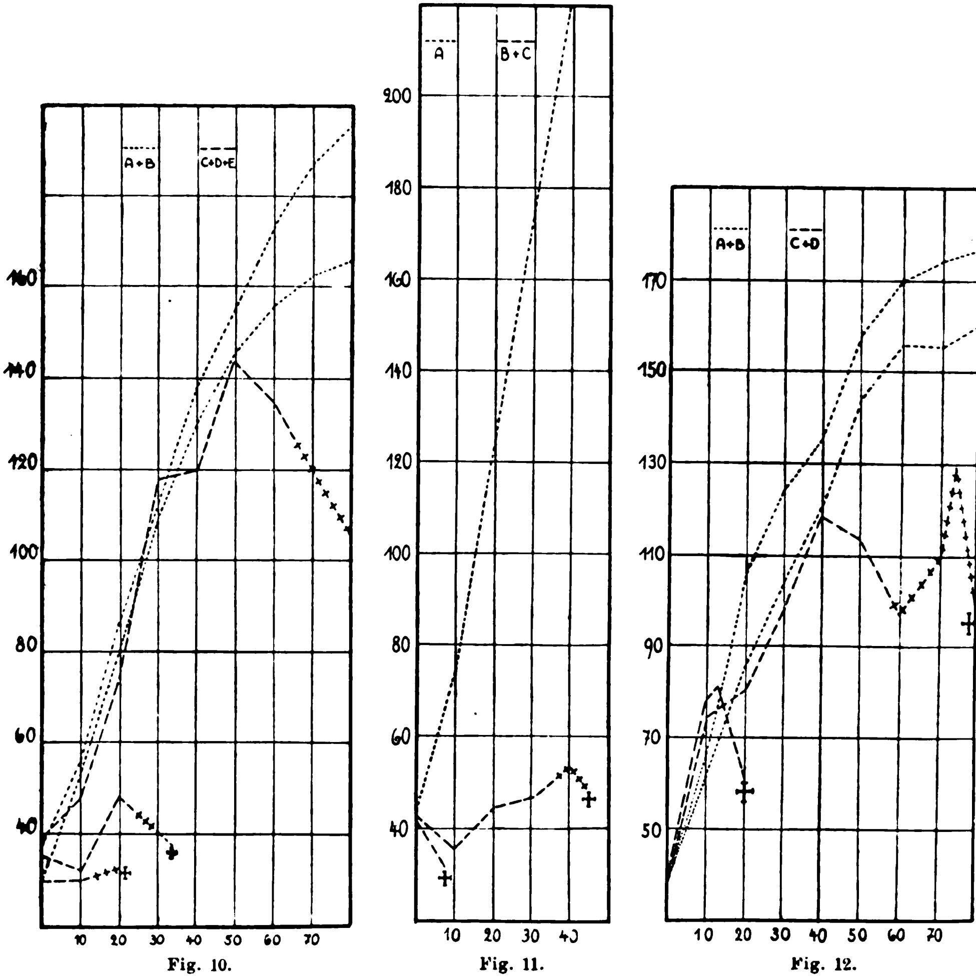


Fig. 10. Fig. 11. Fig. 12.

Fig. 10—12. Punktierte Linie: vigantolfreie Kontrollen bei Standardkost I. Gestrichelte Linie: Vigantoltiere. Gekreuzte Linie: Nachweis der spezifischen Augenveränderungen.

an Vitamin A charakteristischen infektiösen Status beschleunigt, fanden wir (Fig. 13—15) auch ein rascheres Auftreten der Augenerscheinungen unter diesen Bedingungen.

Dadurch wurde nun die Auffassung weiter gestützt, daß die Erscheinungen der Hypervitaminose D als die Folge oder wenigstens als die Teilfolge einer gestörten Korrelation der Vitamine A und D anzusehen ist. Diese Auffassung führt da-

nach zu der Forderung, daß die beiden Stoffe in einem bestimmten Verhältnis vorhanden sein müssen, wenn normales Gedeihen des Organismus gewährleistet sein soll. Jede starke Störung dieses Gleichgewichtes führt danach zu Ausfallserscheinungen im Sinne des unterliegenden Bestandteiles der Nahrung: nicht nur ein relatives Übergewicht des Vitamin D zur Avitaminose A, sondern auch ein relatives Übergewicht des Vitamin A zur Avitaminose D.

Während unsere eigenen oben mitgeteilten Versuche die erste der beiden Möglichkeiten offenbar bestätigen, ist hingegen für die zweite Möglichkeit ein experimenteller Beweis nicht erbracht, aus technischen Gründen wahrscheinlich zunächst auch schwer zu erbringen. Vielleicht vermag aber die anerkannte klinische Beobachtung in diesem Sinne gedeutet zu werden, daß eine über längere Zeit dar-

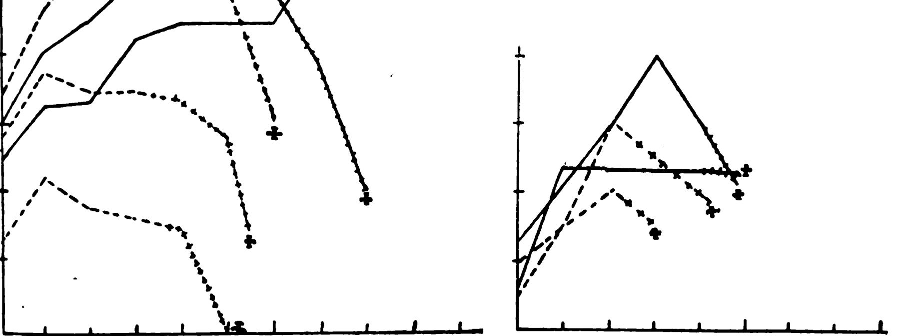


Fig. 13—15. Die voll ausgezogenen Linien stellen die Kurven der nur mit einer A-vitaminfreien Kost ernährten Ratten dar; die gestrichelten Linien die der Tiere, die außerdem 0,2 mg Vigantol täglich erhielten. Die Querstrichelung gibt das Bestehen von spezifischen Augenveränderungen an.

gereichte, an Milchfett und damit an Vitamin A reiche Nahrung bei einem disponierten Kinde die Manifestation einer Rachitis begünstigen kann.

Deutlicher noch weist aber in dieser Richtung die zuerst von *Bloch* mitgeteilte Tatsache, für die auch ich eine eigene Beobachtung beibringen kann, nach der unter der Behandlung einer Keratomalazie bei einem rachitisfreien Kinde eine floride Rachitis rasch zur Entwicklung kommen kann. Dies wäre dann

so zu deuten, daß der Mangel an Vitamin A in der Nahrung die Entwicklung einer Rachitis bei dem dazu disponierten Kinde so lange verhindert hat, bis die Beifütterung von Vitamin A erfolgte. Ähnliche Beobachtungen stammen von *Stolte* und *Gralka* bezüglich der Spasmophilie. — Suchen wir noch nach einer weiteren Stütze unserer Auffassung, so sei auf den von *Osborn* und *Mendel* erstmalig nachgewiesenen, später von *Fujimaki* und von *van Leersum* u. a. bestätigten Zusammenhang zwischen dem völligen Mangel an Vitamin A in der Nahrung einerseits und der Entstehung von Kalkablagerungen im Parenchym der Nieren und Bildung von Nierensteinen andererseits hingewiesen. Da wir diese Erscheinungen, wenn auch in einem wesentlich höheren Grade, so doch bei den leichten Formen sicher in prinzipiell gleicher Art als charakteristische Folge der Hypervitaminose D kennen, lassen die Avitaminose —A und die Hypervitaminose D hierin gleichgerichtete Störungen erkennen, die auf den besprochenen Zusammenhang der Vitamine A und D hinweisen.

In der weiteren Verfolgung dieses Gedankenganges entstand die Aufgabe, festzustellen, ob die Hinzufügung reichlicher Mengen von Vitamin A zur Grundkost bei gleichzeitiger Verabreichung großer Dosen von Vitamin D, die im Kontrollversuch ohne Vitamin A auftretenden Erscheinungen der Hypervitaminose — den nachteiligen Einfluß auf die Entwicklung der Gewichtskurve und die Ablagerung von Kalk in den inneren Organen — zu verhindern vermöchte. Gleichzeitig aber war es von Interesse zu untersuchen, wie die Zufuhr von Vitamin A mit oder ohne Vitamin D auf die Mineralisierung des Skelettes einwirkt. Deshalb war es notwendig, neben einer histologischen Untersuchung der zur Kalkablagerung offenbar prädisponierten Organe (Niere) auch eine gleichlaufende Ermittelung des Kalk- und Phosphorgehaltes des Skelettsystems vorzunehmen, um so den Einfluß dieser Stoffe, getrennt und in Kombination, auf die Kalkablagerung in den Geweben und im Skelett vergleichen zu können. Dieser Aufgabe dienten die im folgenden mitgeteilten Tierversuche der

Versuchsreihe 6.

Die praktische Durchführung dieser Aufgabe gestaltete sich schwierig, weil uns wohl ein ziemlich reines Präparat von Vitamin D in hoher Konzentration, nicht aber ein solches von Vitamin A zur Verfügung stand. Wir mußten also zunächst einmal

so vorgehen, daß wir im Fütterungsversuch bei Tieren gleicher Würfe auf der einen Seite den Einfluß vom Butterfett, auf der anderen den von Margarine feststellten. Die Versuche erstreckten sich meist über mehrere Monate, an deren Beendigung die Nieren der Ratten einer histologischen und das Extremitätenskelett einer chemischen Untersuchung auf ihren Kalk- und Phosphorgehalt unterzogen wurden. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, konnten für die chemische Untersuchung nur Tiere von gleicher Lebensdauer verwertet werden. Deshalb mußten alle die Tiere von dem Vergleich ausgeschlossen werden, die *vor* dem eigentlichen Versuchsabschluß unter der Einwirkung von Vigantol spontan[1]) gestorben waren. Sofern das Skelett der Tiere dennoch untersucht wurde, sind die erhaltenen Werte in eckiger Klammer vermerkt. Als Versuchsnahrung diente Standardkost I. Zu dieser wurde bei den dafür bestimmten Tieren Butter- bzw. Margarinefett so hinzugefügt, daß dadurch der prozentuale Quark-, Kohlehydrat- und Molkeanteil gleichmäßig verringert und dabei ein Gehalt von durchschnittlich 23 % Fett erreicht wurde.

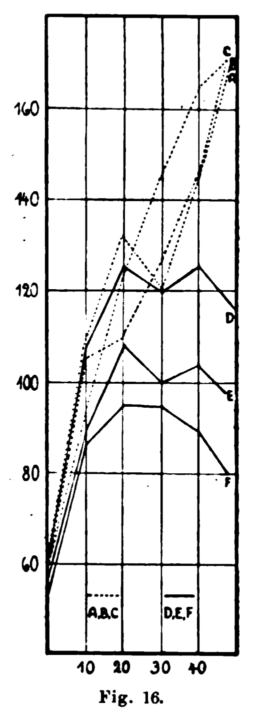


Fig. 16.

Das Skelett der vorderen und hinteren Extremitäten wurde präpariert (und zwar bei jedem Tier der folgenden Versuche stets die gleichen Skeletteile), bei 100° C zur Konstanz getrocknet, nach Bestimmung der Trockensubstanz pulverisiert sowie der Analyse auf Kalzium und Phosphor unterworfen. Dazu wurden 0,2 g Trockensubstanz verwandt. Kalziumbestimmung: als Kalzium-Oxalat titrimetrisch mit Kaliumpermagnanatlösung; Phosphorbestimmung: als Phosphor-Ammonium molybdat nach *Neumann-Gregersen*, beide Methoden nach den Angaben von *Lockemann* (in Abderhaldens Handbuch d. bioch. Arbeitsmethoden). Zur histologischen Untersuchung der Nieren kamen Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und die Sudanfärbung auf Fett zur Verwendung.

---

[1]) Die spontan gestorbenen Tiere sind in den Kurven mit † bezeichnet.

Versuch 42 (Abb. 16).

Wurf von 6 Tieren. Tiere A, B und C erhalten Standardkost I ohne Zusatz. Tiere D, E und F außerdem täglich 0,4 bis 0,8 mg Ergosterin.

Nach Ablauf von 48 Tagen werden die Tiere getötet.

In den Nieren der Tiere D, E und F reichliche Ablagerung von Kalk.

Skelett:

Tier 42	Frischsubstanz absolut	in 100 g Frischsubstanz enthalten		
		Trocken-substanz	Ca	P
	g	g	g	g
A	2,92	69,8	13,89	3,49
B	3,09	68,2	13,84	3,24
C	3,31	60,0	11,76	2,62
D	2,63	68,4	12,55	3,03
E	2,72	61,7	12,03	2,98
F	2,38	60,9	11,75	2,91

Ergebnis: Dieser Versuch diente nur dem Studium des Einflusses von Ergosterin auf den Verlauf der Gewichtskurve und den Kalkgehalt des Skelettes. Es zeigte sich, daß die verabreichten Ergosterindosen eine Beeinträchtigung der Entwicklung der Tiere, eine Verkalkung der Nieren herbeigeführt haben. Demzufolge ist die Frischsubstanz der Knochen vermindert. Aber weder der prozentuale Trockensubstanzgehalt, noch der prozentuale Gehalt an Kalzium und Phosphor sind eindeutig verändert.

Versuch 43.

Wurf von 5 Tieren. Tier A erhält Standardkost I ohne Zusatz, Tiere B und C Standardkost I mit 0,25 mg Ergosterin täglich, Tiere D und E Standardkost I mit Butterfett.

Ergebnis: 1. Die Beifütterung von Vigantol zur reinen Standardkost I führte den Tod der damit gefütterten Tiere in 30 Tagen unter Erreichung des Anfangsgewichtes herbei. Die gleichzeitige Beifütterung von Butterfett zu Standardkost I mit Vigantol bringt die Tiere zum Gedeihen, wenn auch nicht in dem Maße wie die reine Standardkost I ohne Vigantol (Fig. 17). 2. Die Beifütterung von Butterfett vermag die hochgradige Kalkablagerung in der Niere weitgehend, ja fast vollständig, nicht aber eine teilweise Degeneration des Nierenepithels zu verhindern. 3. Ein Einfluß der Vigantol-Butterfettkombination

Skelett:

Tier 43	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten: Trocken-substanz g	Ca g	P g	Fütterung
A	5,65	65,84	11,09	3,15	Standardkost I ohne Zusatz
D	4,23	64,77	10,27	2,93	Standardkost I mit Vigantol und Butterfett
E	5,82	68,55	10,60	2,97	

auf den Phosphor- und Kalkgehalt des Skelettes, auf die Trockensubstanz sowie auf die absolute Frischsubstanz ist gegenüber der reinen Standardkost I ohne Vigantol nicht zweifelsfrei zu ermitteln.

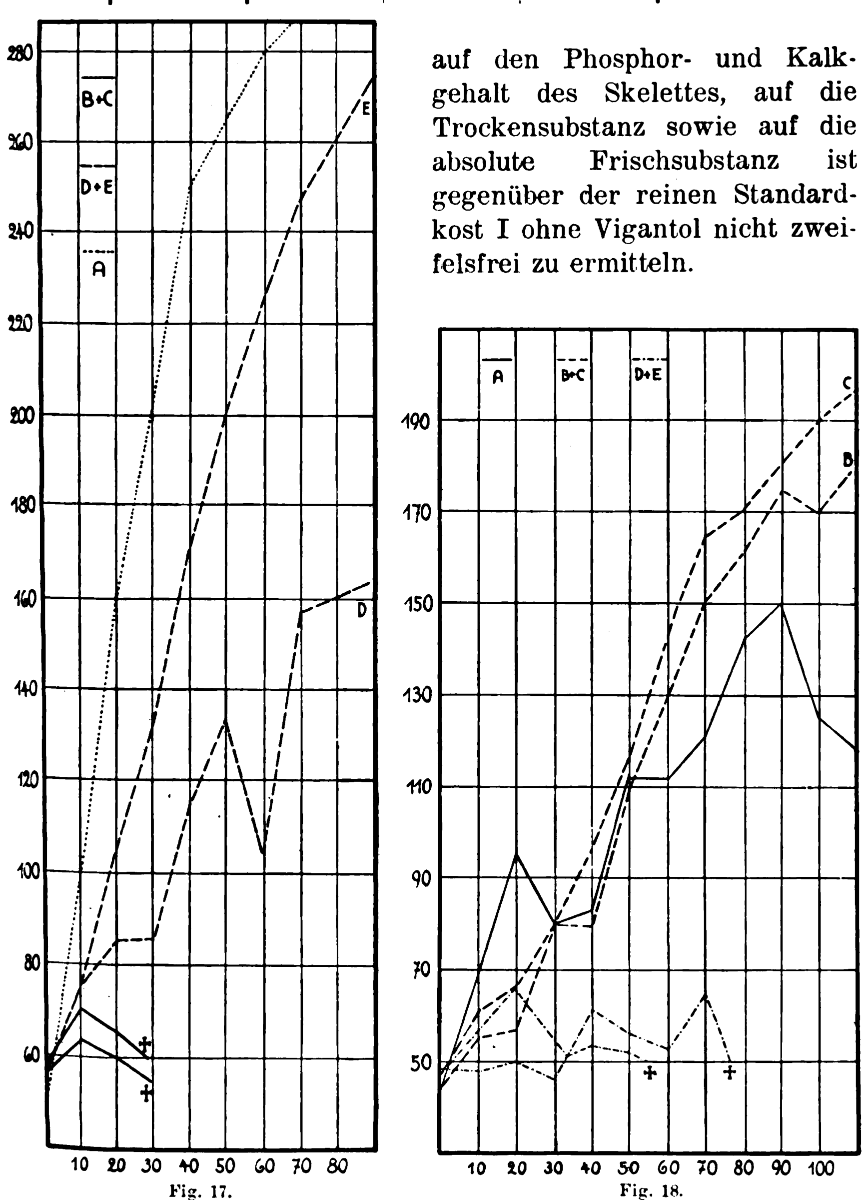


Fig. 17.

Fig. 18.

Versuch 45.

Wurf von 5 Tieren, davon erhält Tier A Standardkost I mit 0,2 mg Ergosterin täglich; Tiere B und C Standardkost I mit 25% Butterfett und 0,2 mg Ergosterin; Tiere D und E Standardkost I und 25% Palmin und 0,2 mg Ergosterin täglich. (Fig. 18.)

Nieren: Bei A sehr starke Kalkablagerungen in den Epithelien der Harnkanälchen, in den Lumina der Kanälchen und in den Gefäßwänden. Das Nierenepithel ist stark geschädigt. Keine Fettablagerung. B und C: nur vereinzelte Kalkablagerungen in den Epithelien, die nur wenig geschädigt sind, die Harnkanälchen sind etwas erweitert. D und E: auch hier nur geringe Kalkablagerung, aber schwerste Schädigung des Nierenepithels und stärkste Erweiterung der Harnkanälchen infolge von Konkrementen im Nierenbecken.

Skelett:

Tier 45	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trocken-substanz g	Ca g	P g	
A	3,93	75,83	13,68	3,75	Standardk. I + Vig.
B	4,76	64,28	10,40	2,79	Standardkost I +Vig. + Butterfett
C	5,33	71,48	13,36	3,22	Standardkost I +Vig. + Butterfett

Ergebnis: Die Beifütterung von Butterfett verhindert die Ablagerung von Kalk in den Nieren, verbessert die schlechte Gewichtszunahme gegenüber butterfreien Tieren. Die Zufütterung von Palmin wird von den Tieren schlecht vertragen, so daß sie ziemlich frühzeitig sterben und schlechtere Gewichtszunahme zeigen als das Tier ohne Fett mit Vigantol. Die Kalkablagerung in den Nieren ist auch hier relativ gering. Die Nieren selbst sind aber sehr stark geschädigt. Der prozentuale Kalk- und Phosphorgehalt des Skelettes erleidet in einem Falle unter Vigantol und Butterfett eine wesentliche Verminderung gegenüber der Standardkost I mit Vigantol.

Versuch 46.

Wurf von 8 Tieren. Versuchsdauer vom 19. 7. bis 27. 1. (Fig. 19.)

Tier A: 59—275 g } Standardkost I ohne Zusatz.
Tier B: 44—177 g }
Nieren: O. B.

Tier C: 58 g bei Beginn; stirbt am 29. 8. 47 g } Stdk. 1 + 0,2 mg
Tier D: 59—153 g } Ergost. tägl.

Niere: C sehr reichliche Kalkablagerungen in Epithelien und Gefäßwänden. Epithel mäßig stark degeneriert.

Niere: D keine Spur von Kalk. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind abgeflacht. Die Lumina der Kanälchen erweitert.

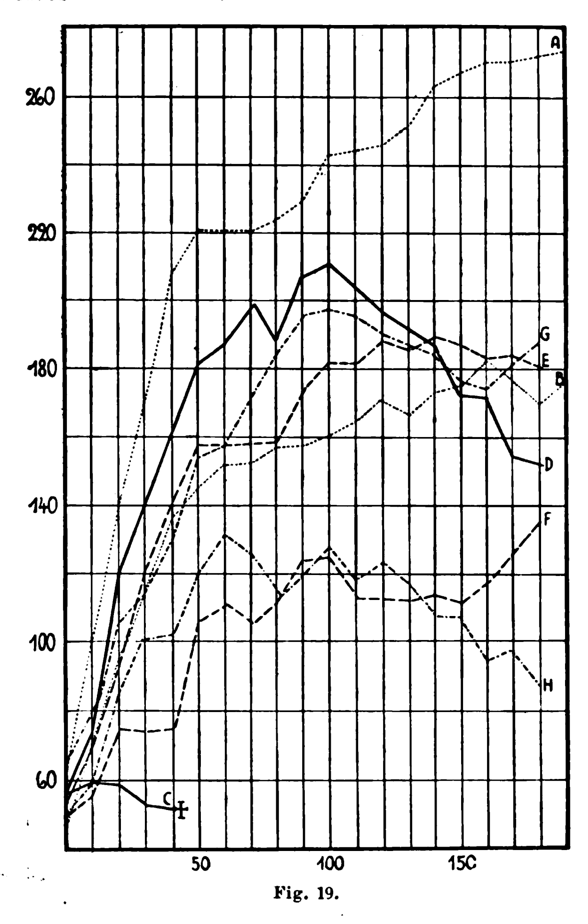


Fig. 19.

Niere: F Kalkmassen in den geraden Kanälchen, nirgends in der Rinde. Erweiterung der Harnkanälchen zu vakuolenartigen Gebilden in der Rinde. Epithelien gut erhalten.

Tier E: 55—187 g } Standardkost I + 25% Butter
Tier F: 50—126 g } + 0,2 mg Ergosterin täglich.

Niere: E etwas blutreich, kalkfrei. Epithelien teilweise zerstört.

Tier G: 62—180 g } Standardkost I + 25% Margarinefett
Tier H: 52— 82 g } + 0,2 mg Ergosterin täglich.
Nieren: Wie bei E und F.

Skelett:

Tier 46	Frischsubstanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten Trockensubstanz g	Ca g	P g	Fütterung
B	3,58	82,1	16,42	3,53	Standardkost I ohne Zusatz
A	5,31	74,1	16,09	3,82	
D	4,42	83,0	16,93	4,07	Standk. I. + Vig.
E	4,01	81,2	15,46	4,00	Standk. I. + Vig. + Butterfett
F	3,38	72,4	13,06	3,55	
G	4,15	83,6	16,09	3,95	Standk. I. + Vig. + Margarinefett
H	3,41	69,2	12,90	3,32	

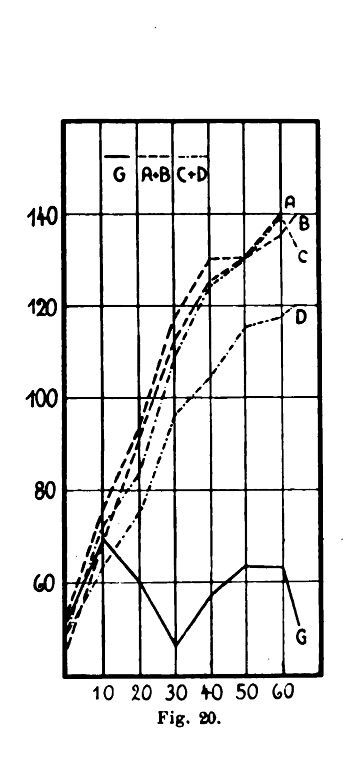


Fig. 20.

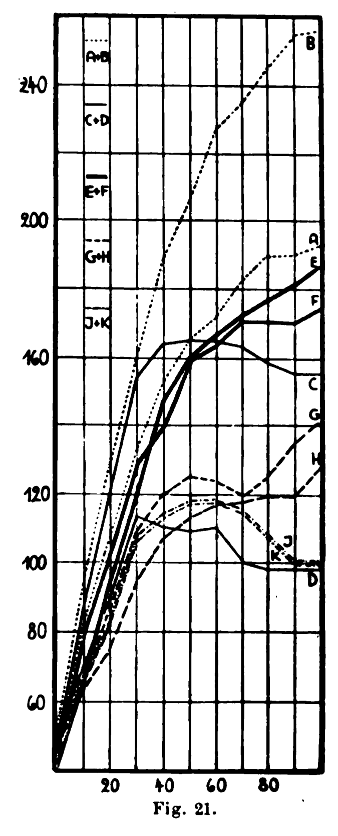


Fig. 21.

Versuch 48.

Wurf von 5 Tieren. Gewichtsverlauf siehe Fig. 20.

Tier A und B: Standardkost I + 25% Butterfett + 0,2 mg Ergosterin.
Nieren: O. B.

Tier C und D: Standardkost I + 25% Margarinefett + 0,2 mg Ergosterin.
Nieren: Vereinzelt Kalkablagerungen in den Gefäßwänden.

Tier E: Standardkost I + 0,2 mg Ergosterin täglich.
Nieren: Sehr starke Ablagerungen von Kalk.

Skelett:

Tier 48	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trocken-substanz g	Ca g	P g	
A	2,53	70,5	11,52	3,46	Standk. I + Vig.
B	3,72	62,3	9,22	2,62	Standk. I + Vig. + Butter
C	3,34	62,2	8,99	2,75	Standk. I + Butter
D	3,26	63,7	9,40	2,75	Standk. I + Vig. + Margarine
E	3,60	74,0	11,13	3,09	

Ergebnis: Die Zufütterung von Butterfett hat die Ablagerung von Kalk in den Nieren vollständig, die von Margarine nahezu vollständig verhindern können. Der Kalkgehalt des Skelettes der mit den beiden Fettsorten und dem Vigantol gefütterten Tiere ist geringer als der des ohne Fett mit Vigantol ernährten Tieres.

Versuch 49.

Wurf von 10 Tieren. Versuchsdauer vom 19. 9. bis 30. 12. (Fig. 21.)

Tier A: 46—197 g } Standardkost I ohne Zusatz.
Tier B: 48—255 g }
Nieren: O. B.

Tier C: 50— 95 g } Standardkost I + 0,2 mg Ergosterin.
Tier D: 45—155 g }
Nieren: O. B.

Tier E: 43—176 g } Standardkost I + 25% Butterfett.
Tier F: 40—186 g }
Nieren: O. B.

Tier G: 50—135 g } Standardkost I + 25% Butterfett
Tier H: 43—150 g } + 0,2 mg Ergosterin.
Nieren: O. B.

Tier I: 49—103 g } Standardkost I + 25% Margarinefett
Tier K: 45—100 g } + 0,2 mg Ergosterin.

Niere: I Kalk in den geraden Harnkanälchen, Epithelien geschädigt.

Niere: K viel Kalk in den Lumina der geraden Harnkanälchen.

Skelett:

Tier 49	Frischsubstanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trockensubstanz g	Ca g	P g	
A B	3,71 4,53	89,7 86,5	17,31 15,70	4,33 4,15	Standardkost I
D C	5,52 3,27	84,4 66,0	14,64 12,50	3,97 3,16	Standk. I + Vig.
E F	3,73 4,18	85,5 86,8	16,07 17,01	3,99 3,96	Standk. I + Butter
G H	3,17 3,33	73,5 80,0	12,27 13,56	3,12 3,54	Standk. I + Butter + Vigantol
I K	3,44 3,73	70,0 69,1	11,83 12,36	3,01 3,24	Standardkost I + Margarine + Vigantol

Ergebnis: die Tiere sind sämtlich gegen Vigantol ziemlich unempfindlich; trotzdem sind die unter Beigabe von Butterfett und Vigantol gehaltenen Tiere etwas besser gediehen als das butterfreie Vigantoltier C und die Margarinetiere. Diese zeigen als einzige Kalkablagerung in der Niere und teilweise Nieren-Epitheldegeneration. Butterzulage ohne Vigantol beeinflußt den Kalkgehalt des Skelettes nicht (Tiere A und B und E und F). Vigantolbeifütterung ohne Butter setzt den Gehalt an Kalk herab (Tiere A und B gegen C und D). Die Beifütterung von Butter oder Margarine zum Vigantol vermindert den prozentualen Kalkgehalt gegenüber sämtlichen übrigen Werten.

Versuch 50.

Gewichtsverlauf siehe Fig. 22.

Tier A: Standartkost I ohne Zusatz.

Nieren: Mäßig reichliche Kalkablagerungen sowohl in den Epithelien wie in den Gefäßwänden, keine wesentlichen Veränderungen der Epithelien. [Abb. 1 und 2[1]).]

Tier B: Standardkost I + 0,2 mg Ergosterin 2tägig, später täglich.

Nieren: Sehr reichliche Ablagerung von Kalk. (Abb. 3.)

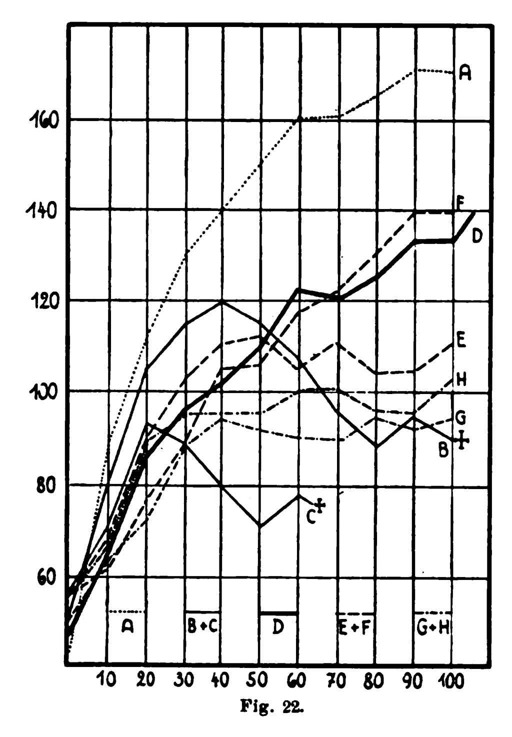


Fig. 22.

Tier C: Standardkost I + 0,2 mg Ergosterin, wie B. Stirbt 3. 12.

Nieren: Wie bei Tier B, nur noch stärker ausgeprägt.

Tier D: Standardkost I + 25% Butterfett.

Nieren: O. B. (Abb. 4.)

Tier E: Standardkost I + 25% Butterfett + 0,2 mg Ergosterin.

[1]) Die Mikrophotogramme wurden mit Zeiß-Gerät unter Verwendung von Apochromat 10 bzw. Apochromat 40 mit Kompensationsokular 10 angefertigt.

Nieren: Wenig Kalk in den geraden Harnkanälchen, Epithelien teilweise zerstört. (Abb. 5.)

Tier F: Ernährung wie E.
Nieren: Frei von Kalk.

Tier G: Standardkost I + 25% Margarinefett + 0,2 mg Ergosterin. (Abb. 6.)
Nieren: Ziemlich viel Kalk in Epithelien und Gefäßwänden. Schwere Veränderungen der Nierenepithelien.

Tier H: Ernährung wie G.
Nieren: O. B.

Skelett:

Tier 50	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trocken-substanz g	Ca g	P g	
A	3,22	86,9	13,46	4,13	Standardkost I ohne Zusatz
B (C)	3,33 (2,45)	77,4 (72,2)	14,64 (12,05)	3,82 (3,35)	Standk. I + Vig.
D	2,85	86,3	14,27	4,16	Standardkost I + Butterfett
E F	3,18 3,61	68,5 68,4	9,00 9,43	2,79 2,68	Standk. I + Vig. + Butterfett
G H	2,13 2,13	85,4 89,9	12,83 13,03	4,03 3,71	Standk. I + Vig. + Margarinefett

Ergebnis: Das mit Standardkost I fast fettarm ernährte Tier zeigt Verkalkungen in der Niere, zwar nicht nur in den Epithelien, sondern auch in den Gefäßlumina, obgleich das Tier nie Vigantol bekommen hat. Dieser Befund ist prinzipiell der gleiche wie bei den Tieren, die Vigantol erhalten haben, wenn sie nicht gleichzeitig Fett dabei erhielten, allerdings graduell sehr viel geringer als bei den Tieren B und C, die mit fettfreier Ernährung und Vigantol gefüttert worden waren. Zulage von Butterfett bewirkte die nahezu vollkommene Freihaltung der Niere von Kalk auch bei den Vigantoltieren. Die Beifügung von Margarinefett zeigte diesen Einfluß nur in einem der beiden Fälle. Das Margarinefett vermag den nachteiligen Einfluß des Vigantol auf die Entwicklung der Gewichtskurve nicht auszugleichen, während das Butterfett dies in einem Falle eindeutig, in dem anderen weniger gut ermöglicht.

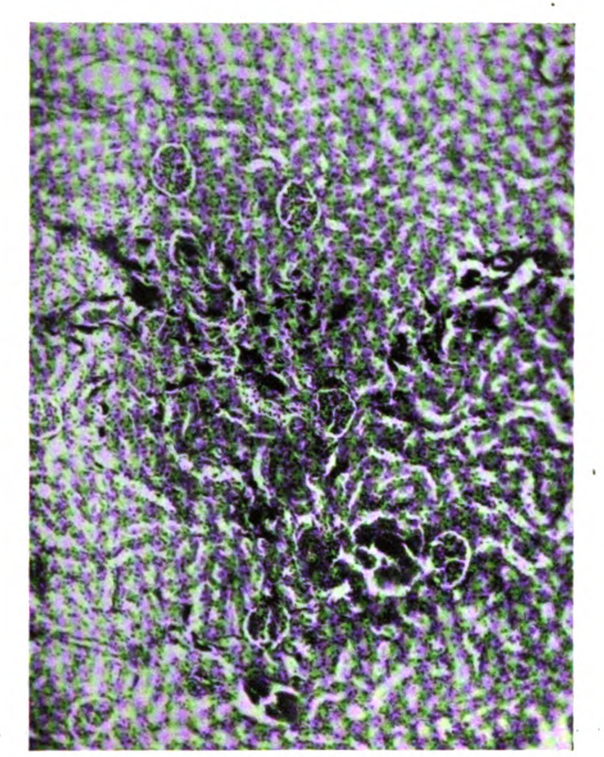


Abb. 1.

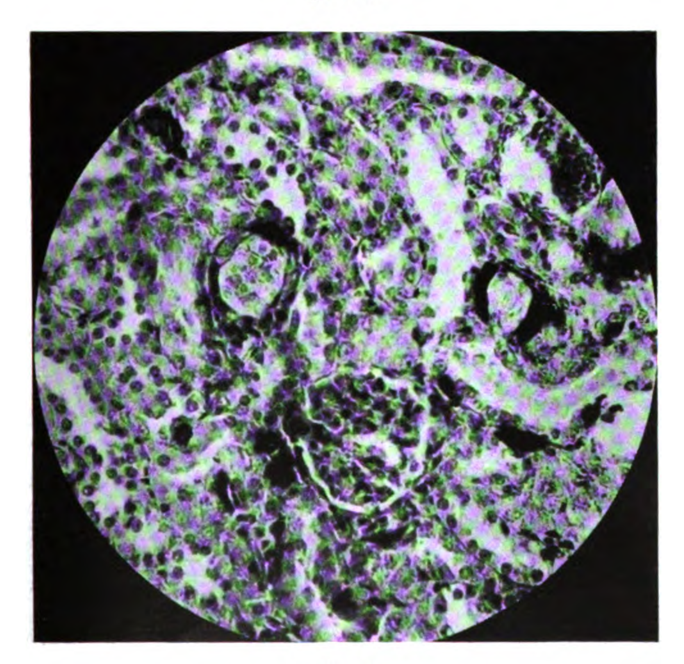


Abb. 2.

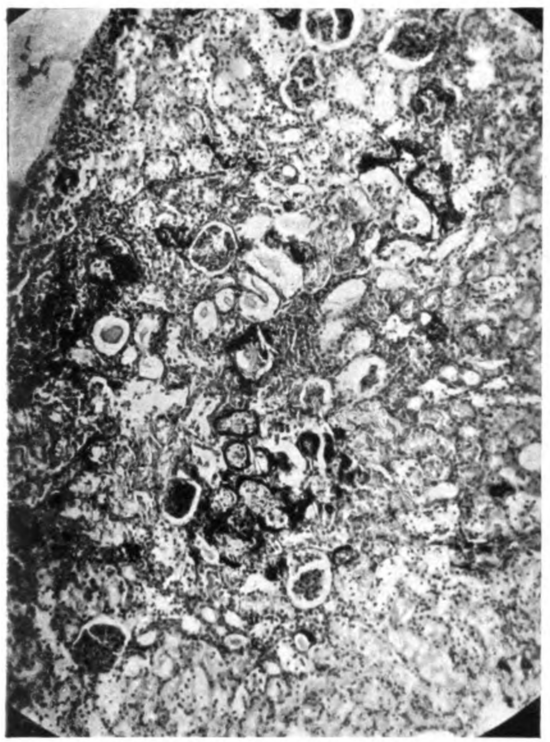




Abb. 3.

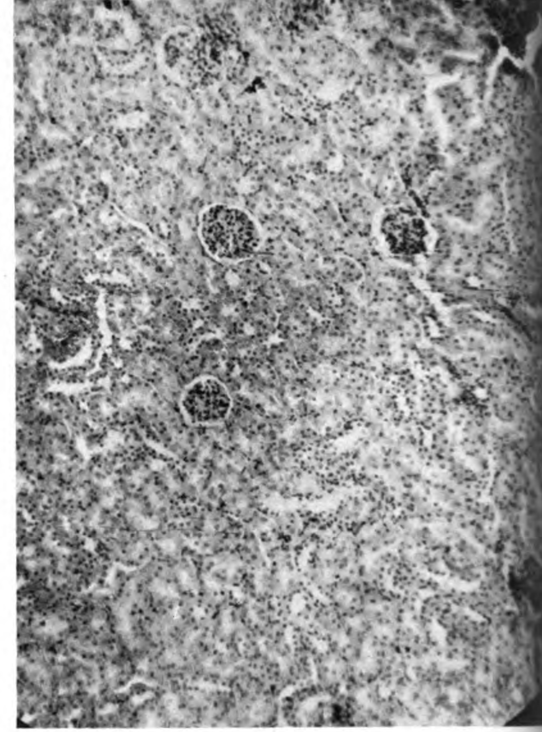


Abb. 4.

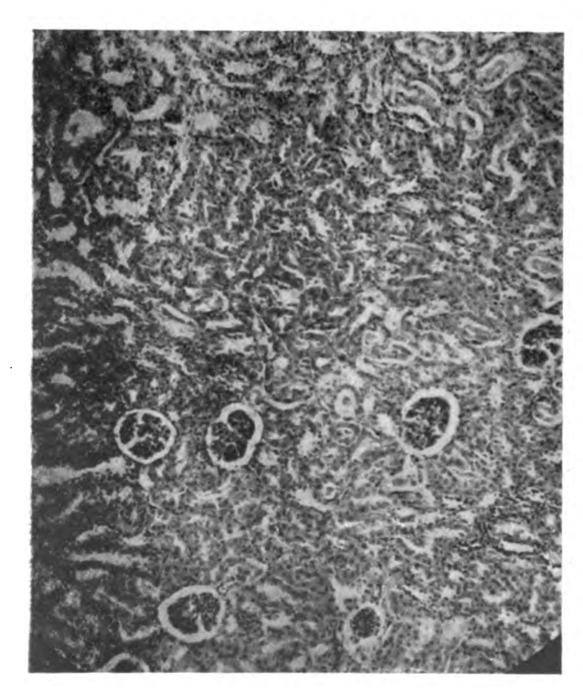


Abb. 5.



Abb. 6.

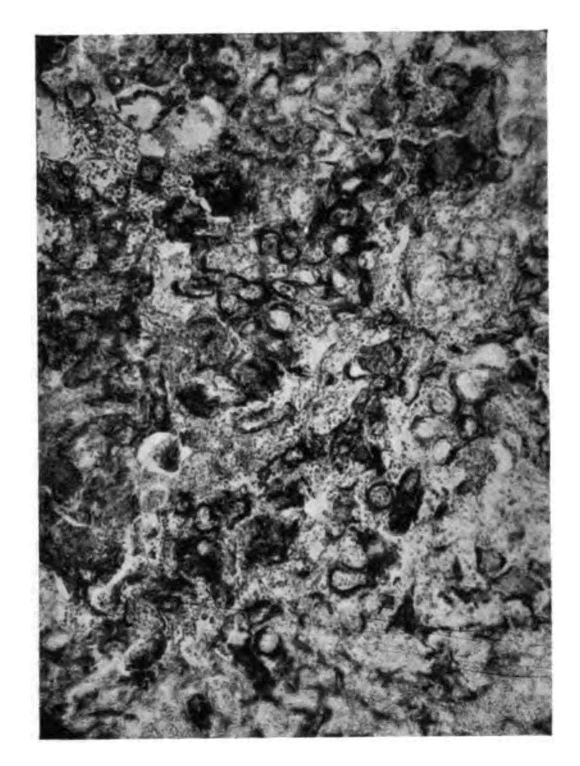


Abb. 7.

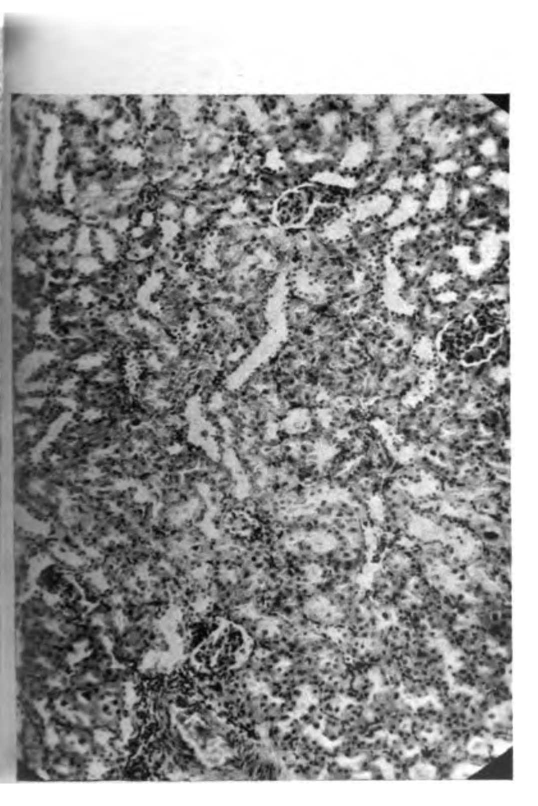


Abb. 8.

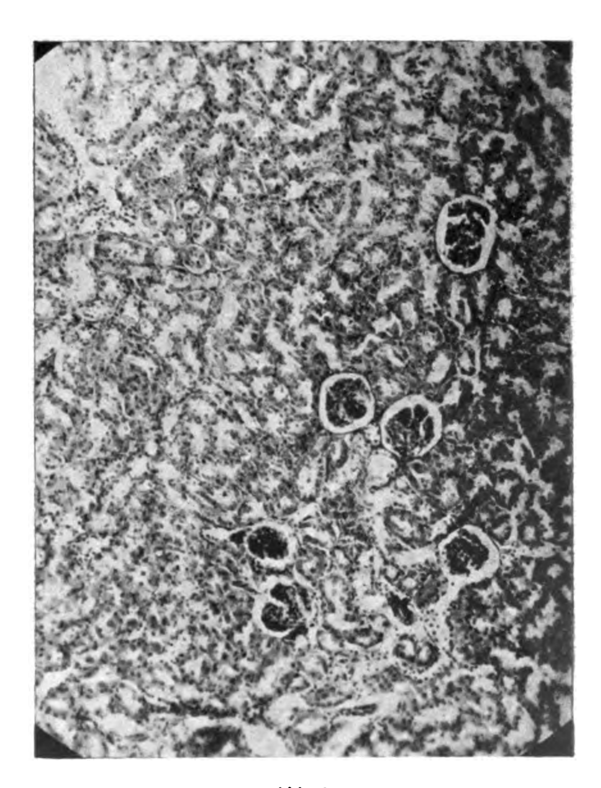


Abb. 9.

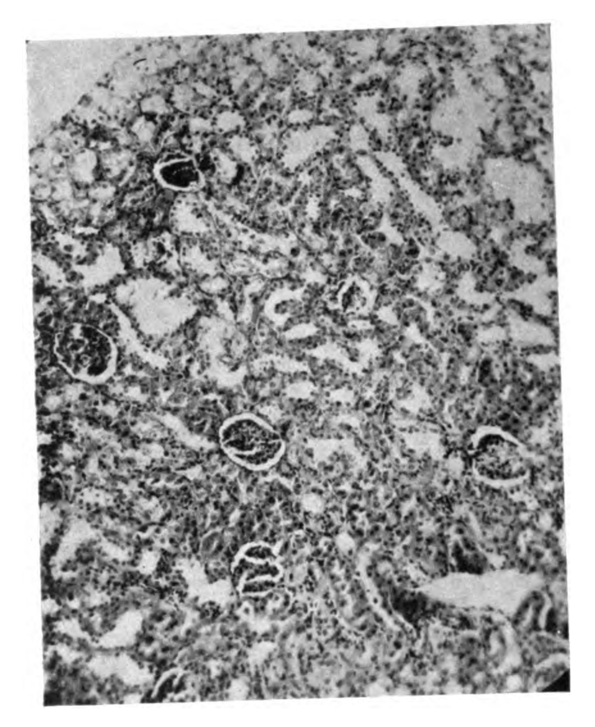


Abb. 10.

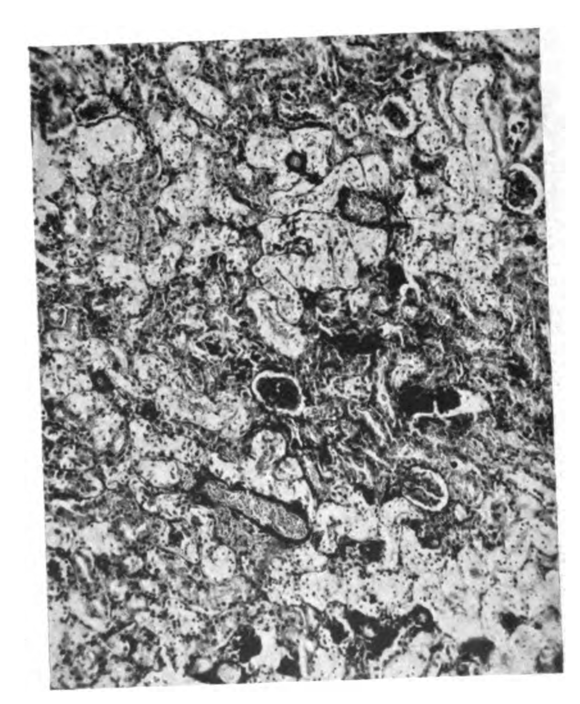


Abb. 11.

Versuch 51.

Wurf von 5 Tieren. Verlauf siehe Fig. 23.

Tier A: Standardkost I mit 0,2 mg Ergosterin; stirbt am 70. Versuchstage.

Nieren: Schwerste Degeneration und Verkalkung. (Abb. 7.)

Tier B: Standardkost I + 25% Butter + 0,2 mg Ergosterin.

Nieren: O. B. (Abb. 8.)

Tier C: Ernährung wie B.

Nieren: Etwas Kalk in den geraden Harnkanälchen. (Abb. 9.)

Tier D: Standardkost I + 25% Margarinefett + 0,2 mg Ergosterin.

Nieren: Kalk in den geraden Harnkanälchen. (Abb. 10.)

Tier E: Ernährung wie D. Tod am 130. Versuchstage.

Nieren: Reichlich Kalkablagerung in Epithelien und Gefäßen. (Abb. 11.)

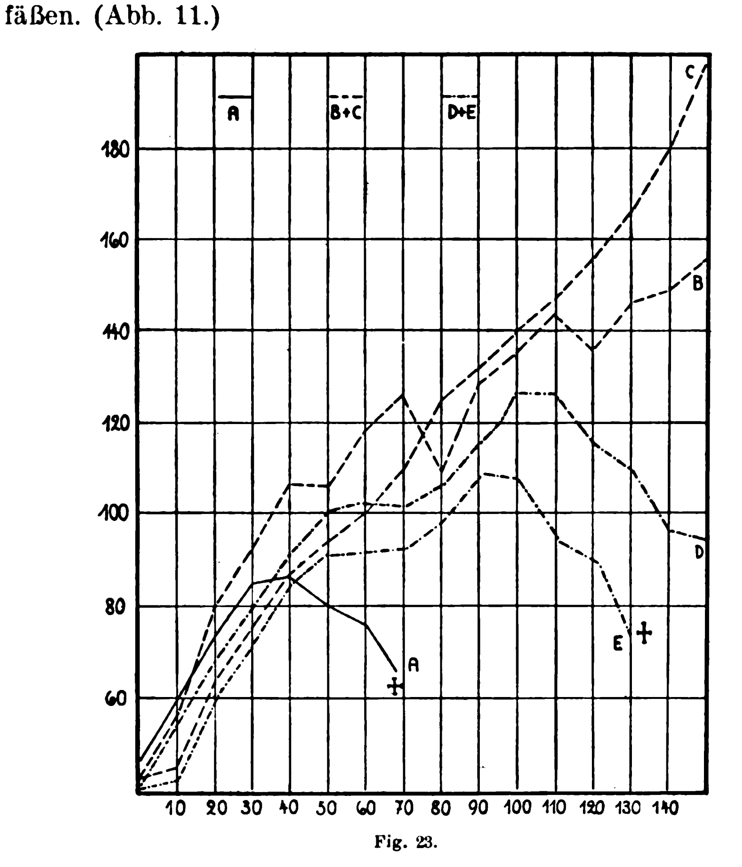


Fig. 23.

Skelett:

Tier 51	Frischsubstanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trockensubstanz g	Ca g	P g	
B	3,25	72,9	13,01	3,101	Standardkost I + Vigantol + Butter
C	3,35	72,2	13,46	3,52	
D	3,01	60,0	10,53	2,58	Standardkost I + Vigantol + Margarine
E	1,79	87,1	16,90	4,45	

Ergebnis: Die alleinige Beigabe von Ergosterin zur Standardkost I tötet das Tier A in 70 Tagen unter reichlicher Ablagerung von Kalk in der Niere. Butterfett bringt die Tiere B und C trotz gleichzeitiger Ergosterinfütterung zum Gedeihen und hält die Nieren so gut wie vollständig frei von Kalk. Margarinefütterung vermag dies nicht zu leisten. Das Tier E stirbt am 130. Versuchstage bei ziemlich starker Kalkablagerung in den Nieren. Das Tier D entwickelt sich schlechter als die Tiere B und C, nimmt schließlich an Gewicht ab. In den Nieren wenig Kalk. Ein Vergleich der beiden Fettarten in Kombination mit Ergosterin läßt nur bei Tier D eine Verminderung, bei Tier E hingegen eine Vermehrung des prozentualen Kalkgehaltes erkennen.

Versuch 52.

Wurf von 6 Tieren. Verlauf siehe Fig. 24.

Tier A und B: Standardkost I mit 0,2 mg Ergosterin, anfangs 2tägig, später täglich. Sterben beide um den 105. Versuchstag.

Nieren: Reichliche Kalkablagerung in Mark und Rinde. Schwere Veränderungen der Nierenepithelien. (Abb. 12 u. 13.)

Tier C und D: Standardkost I + 25% Butterfett + 0,2 mg Ergosterin.

Nieren: Keine Kalkablagerungen. (Abb. 14 und 15.)

Tier E: Standardkost I + 25% Margarinefett + 0,2 mg Ergosterin.

Nieren: Kalkablagerungen in den geraden Harnkanälchen. (Abb. 16.)

Tier F: Ernährung wie E.

Nieren: Reichliche Kalkablagerungen auch in der Rinde. (Abb. 17.)

Skelett:

Tier 52	Frischsubstanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten Trockensubstanz g	Ca g	P g	Fütterung
A	3.94	74,6	14,62	3,43	Standardkost I + Vigantol
B	2,59	88,8	17,80	4,02	
C	2,67	85,7	13,96	3,57	Standardkost I + Vigantol + Butter
D	3,02	83,7	15,06	3,54	
E	2,55	80,0	14,36	3,73	Standardkost I + Vigantol + Margarine
F	2,16	78,2	13,25	3,06	

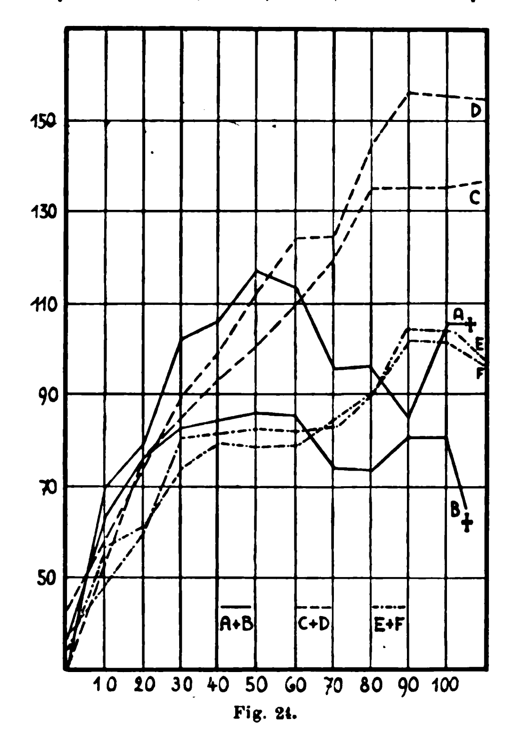


Fig. 21.

Ergebnis: Butterfett hemmt eindeutig die Ablagerung von Kalk in der Niere durch Vigantol. Margarinefett zeigt diesen Einfluß wesentlich geringer. Ebenso ist der gute Einfluß des Butterfettes auf die Gewichtskurve absolut eindeutig, während ein solcher für das Margarinefett nicht nachzuweisen ist. Die Kalkablagerung im Skelett wird durch beide Fettarten offenbar herabgesetzt.

Abb. 12.

Abb. 13.

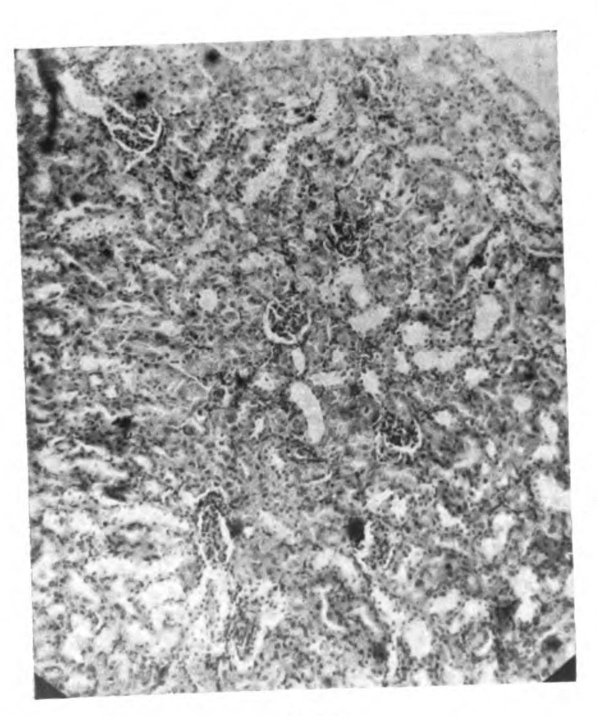


Abb 14.

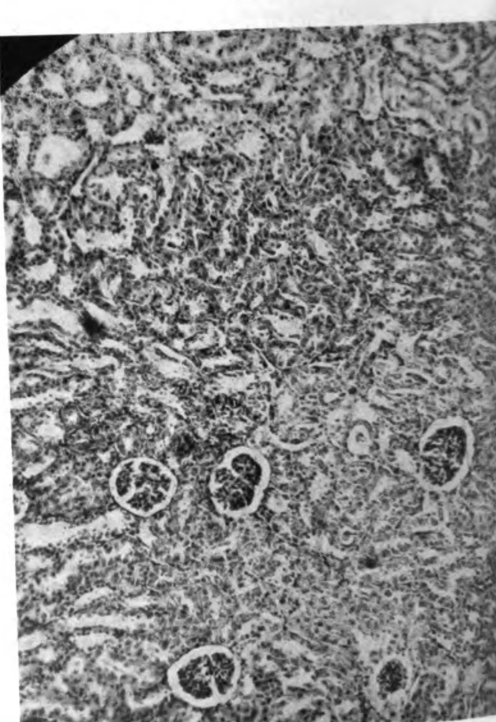


Abb. 15.



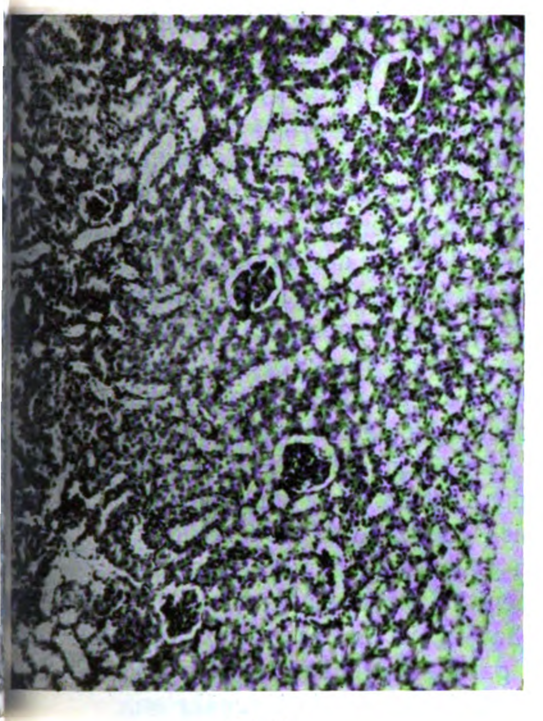


Abb. 16.

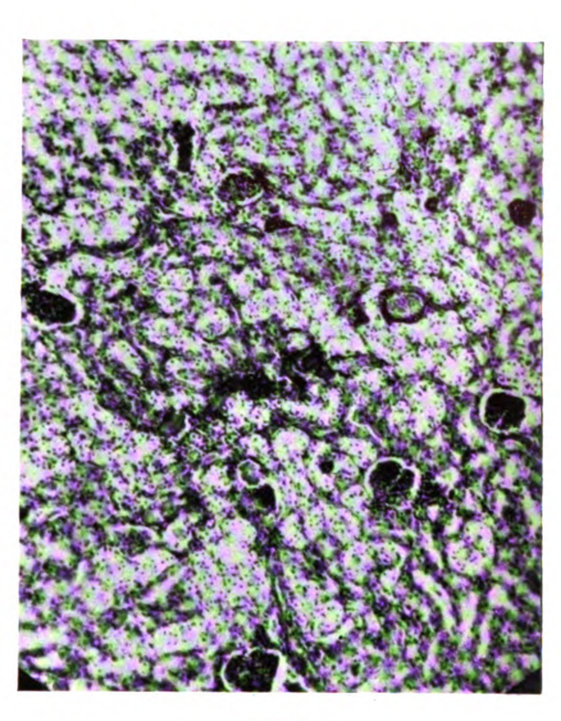


Abb. 17.

Fassen wir nun das Ergebnis unserer Versuchsreihe 6 zusammen, so ist zunächst festzustellen, daß in ihr wiederum die verschieden starke Empfindlichkeit der Tiere verschiedener Würfe gegen das bestrahlte Ergosterin zum Ausdruck kommt. So zeigen z. B. die Tiere der Versuche 43 und 48 offenbar einen stärkeren Grad der Empfindlichkeit als die überwiegende Mehrzahl der Tiere aus den übrigen Versuchen, insbesondere aber der Tiere 46 und 49, die bei langdauernder Verabreichung des Vigantols (Versuch 46: 180, Versuch 49: 100 Tage) auch ohne gleichzeitige Fettdarreichung sich zum Teil als relativ widerstandsfähig erwiesen. Dies kommt nicht nur in dem Verlaufe der Gewichtskurve zum Ausdruck, sondern auch in der Unversehrtheit der Nieren, die mit Ausnahme von 46 C die typische Kalkablagerung auch in dem Fall von Vigantolfütterung ohne Fettbeigabe vermissen lassen. Infolgedessen sind diese Gruppen für die Beurteilung unserer Frage nicht voll zu verwerten. Um so deutlicher ist in den weiteren Gruppen (43, 45, 48, 50, 51, 52) der günstige Einfluß der Butterfettzulage bei der gleichzeitigen Fütterung der toxischen Vigantolmengen auf den Verlauf der

Gewichtskurve und die Beschaffenheit der Nieren im Gegensatz zu den fettfreien Kontrollen zu erkennen. Das Butterfett vermag die durch große Dosen von Ergosterin bedingte mangelnde Gewichtszunahme der Tiere weitgehend auszugleichen, wenn auch wohl nicht in allen Fällen der Norm vollkommen anzugleichen. Und es vermag weiterhin — auch hier nicht mit absoluter, doch recht weitgehender Sicherheit — die Ablagerung von Kalk in das Nierengewebe zu hindern. Dort, wo trotz der Beifütterung von Butterfett zum Ergosterin noch Kalk in der Niere nachgewiesen wurde, handelte es sich um ganz geringe Mengen solcher Substanzen, die in den Lumina der geraden Harnkanälchen liegen, nie aber um Kalkablagerungen in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen oder in den Gefäßwänden, wie es bei den schweren Graden der Verkalkung die Regel ist. In dieser Hinsicht ist der Erfolg der Fettbeigabe ein ziemlich sicherer. Nicht vermeiden ließ sich hingegen in den meisten dieser Fälle eine, unabhängig von jeder Kalkablagerung nachweisbare, Schädigung der Nierenepithelien, die allerdings nie zu einer Fetteinlagerung geführt hat. Es ist indessen hervorzuheben, daß diese Veränderungen ganz unverhältnismäßig viel geringer sind als die, welche wir bei den fettfrei ernährten Vigantolratten feststellen konnten. War doch bei diesen das normale Relief der Nieren häufig überhaupt kaum noch zu erkennen.

Wie steht es nun mit dem Einfluß der unter gleichen Bedingungen verabreichten Margarine? Auch hier kann in einzelnen Fällen ein günstiger Einfluß nicht bestritten werden. Er ist in Fall 48, allerdings bei einer Versuchsdauer von nur 60 Tagen, sogar kaum von dem des Butterfettes zu unterscheiden. Aber nach den übrigen hier mitgeteilten Befunden unterliegt das Margarinefett im allgemeinen dem Butterfett in seiner Wirkung auf die Gewichtskurve der Tiere und auf die Beschaffenheit der Nieren beträchtlich. Ja, wir konnten einige Fälle zeigen, in denen jenes eine diesbezügliche Wirkung eigentlich ganz vermissen ließ.

Fassen wir nun das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen in gedrängter Form zusammen, so kommen wir zu folgender Formulierung: *Die ungefähr 5fach höhere Konzentration an Butterfett in der Grundkost, als wir im allgemeinen bei der Säuglingsernährung zu geben pflegen, vermag die hypervitaminotische Auswirkung einer die therapeutische Rattendosis vielhundertfach übertreffenden Ergosterindosis im Ratten-*

versuch weitgehend zu kompensieren insoweit, als wir die Wirkung des bestrahlten Ergosterins an dem Verlauf der Gewichtskurve und der Neigung zur Kalkablagerung in der Niere messen. Margarinefett übt einen wesentlich geringeren Einfluß in dieser Richtung aus.

Ehe wir nun auf die Deutung dieser Beobachtungen eingehen, sei der dritte Punkt, dem wir bei diesen Untersuchungen unsere Aufmerksamkeit zuwandten, besprochen: der Einfluß, den die verschiedenen Fütterungsarten auf den Kalzium- und Phosphorgehalt des Skelettes ausüben. Es war festzustellen, einmal, wie das bestrahlte Ergosterin in großen Dosen auf den Gehalt dieser Mineralien des Skelettes bei der Beifütterung zur reinen fettarmen Standardkost I einwirkt, und das andere Mal war dieser Einfluß unter gleichzeitiger Beigabe von Butter- oder Margarinefett zu ermitteln. Zur Beurteilung der ersten Frage sind die Versuche 42, 46, 49 und 50 heranzuziehen. In Versuch 42 erreichten die mit Vigantol gefütterten Tiere ein durchschnittliches Endgewicht von 99 g, während die ohne Vigantolzusatz ernährten Tiere ein durchschnittliches Endgewicht von 170 g hatten. Trotz der also in der Gewichtsverminderung deutlich hervortretenden „toxischen" Vigantolwirkung, die auch in Kalkablagerungen in der Niere zum Ausdruck kam, zeigte das Skelett der Vigantoltiere doch nur einen unwesentlichen Unterschied des prozentualen Kalzium- und Phosphorgehaltes im Sinne der Verminderung gegenüber dem Mineralgehalt der vigantolfreien Tiere. Der Durchschnittswert für Kalzium und Phosphor ist wohl etwas herabgesetzt; für die einzelnen Fälle bewegen sich die Werte aber in den Grenzen der Kontrolltiere. Der Einfluß des Ergosterins auf das Skelett prägt sich hingegen eindeutig, als Ausdruck einer Verminderung des Längen- und Massenwachstums, in einer Verminderung der Frischsubstanz der zur Analyse präparierten Extremitätenknochen der Vigantoltiere aus. — In Versuch 46 (A, B gegen D) ist ein Einfluß überhaupt nicht zu ersehen. — In Versuch 49 (A, B gegen C, D) zeigt das unter dem Einfluß von Vigantol sehr schlecht gediehene Tier eine Verminderung der Trockensubstanz, des Kalzium- und Phosphorgehaltes, während das besser gediehene, der toxischen Wirkung des Vigantols wohl weniger unterworfene Tier C nur eine Verminderung des Kalzium- und Phosphorgehaltes, nicht aber auch eine solche der Trockensubstanz gezeigt hat. — In Versuch 50 (A gegen B) findet sich außer einer Verminderung des Trockensubstanzgehaltes bei dem Vigantol-

tier kein wesentlicher Unterschied für die anderen Werte. Die Versuchsergebnisse stimmen also untereinander nicht völlig überein, und ich bin also nicht in der glücklichen Lage von *Wiskott,* der unlängst bei ähnlichen Untersuchungen in 7 Versuchsreihen 6mal prinzipiell das gleiche Ergebnis bekommen hatte: eine Verminderung der Trockensubstanz, des Kalzium- und Phosphorgehaltes des Skelettes, ein Ergebnis, das wir in seiner Gesamtheit nur einmal in Versuch 49 D erzielten.

Da entsteht natürlich die Frage, warum die Ergebnisse unter sich abweichen und warum sie von den Untersuchungen *Wiskotts* differieren. Nach unseren Untersuchungen hängt der Grad des Einflusses der Vigantolgaben auf den Organismus u. a. von einem spezifischen, Resistenzgrad des Einzelwesens ab, über dessen Natur wir noch nichts Näheres aussagen können. Außerdem aber ist folgendes festzustellen: Da die Tiere *Wiskotts,* trotz der erheblich höheren Dosierung des Vigantols als in meinen Versuchen, ohne Abweichung gegen die Kontrollen parallellaufend an Gewicht zugenommen zu haben scheinen, während meine Tiere fast alle, wenigstens gegen Ende der sehr viel länger ausgedehnten Versuche, schlecht gediehen sind, ist eine Übereinstimmung der Ergebnisse a priori nicht ohne weiteres zu erwarten. Hierzu tritt noch ein anderes: die durchaus abweichende Nahrungsgrundlage, bei der die Tiere gehalten wurden, der wir aber auf die Wirkung des Vigantols eine wesentliche Bedeutung beimessen müssen. Wie hoch gerade der Einfluß der Grundkost auf die Wirkung des Vigantols auch in dieser Richtung zu bewerten ist, geht aus den weiteren Ermittlungen unserer Versuche hervor. Dazu dient der Vergleich der Skelettuntersuchungen der mit butterfettarmer und der mit butterfettreicher Grundkost ernährten Vigantoltiere. Dabei zeigt sich, daß unter der starken Anreicherung der Kost mit Butterfett bei gleichzeitiger Verabreichung großer Dosen von Vigantol durchweg eine Tendenz zur Abnahme des Kalzium- und Phosphorgehaltes des Skelettes deutlich wird (45, 46, 48, 49, 50, 52). Hier tritt auch die Verminderung des prozentualen Trockensubstanzgehaltes deutlich in die Erscheinung. Die butterfettreiche Grundkost verstärkt also im allgemeinen die Wirkung der großen Vigantoldosen in dem Sinne einer Kalkverarmung des Skelettes, während ihr an sich ohne Vigantol dieser Einfluß offenbar nicht zukommt (49 und 50).

Wie steht es nun mit dem Einfluß des Margarinefettes? Überblicken wir die Reihe der Versuche, die einen Vergleich

zwischen der Wirkung der beiden Fettsorten bei Vigantolfütterung auf das Skelett zulassen (46, 48, 49, 50, 51, 52), so ist ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung der beiden Fettstoffe auf den prozentualen Kalzium- und Phosphorreichtum des Skelettes nicht zu ermitteln. In einigen Fällen gewinnt man den Eindruck, als ob das Butterfett entgegen dem Margarinefett eine bevorzugte Wirkung auf die Erhöhung der absoluten Werte der Knochenfrischsubstanz ausgeübt hätte. Es sind das gleichzeitig die Fälle, in denen die Wirkung des Vigantols auf die Entwicklung der Gewichtskurve und gegen die Nierenverkalkung durch das Butterfett nachhaltiger und besser beeinflußt wurde als durch das Margarinefett, in denen also gerade die durch das Vigantol bedingten Störungen des Längen- und Massenwachstums erfolgreich ausgeglichen wurden.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß der Einfluß großer Dosen von Vigantol auch auf die Zusammensetzung des wachsenden Skelettes — abgesehen von der Größe der Dosis und der Dauer der Verabreichung sowie von einer individuellen Reaktionsfähigkeit des Organismus — abhängig ist von der Grundkost, bei der die Tiere gehalten werden. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen möchte ich prinzipiell drei oder vier Möglichkeiten für die Reaktionsweise des wachsenden Skelettes auf große Vigantoldosen annehmen:

1. Das Skelett zeigt keine Abweichungen gegen die vigantolfreien Kontrollen.
2. Das Skelett zeigt eine Herabsetzung des Kalzium- und Phosphorgehaltes bei unveränderten Werten der Frischsubstanz.
3. Das Skelett zeigt eine Herabsetzung der Werte der Frischsubstanz bei unverändertem oder nahezu unverändertem Kalzium- und Phosphorgehalt.
4. Das Skelett zeigt eine Verminderung der Frischsubstanz und des prozentualen Kalzium- und Phosphorgehaltes.

In dem 1. Falle haben Ernährungsgrundlage und individuelle Reaktionsbereitschaft des Organismus den Einfluß des Vigantols während der ganzen Dauer des Versuches kompensiert. In den anderen Fällen ist das nicht geschehen, dabei ist es zunächst, durch eine anhaltende Störung des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels in der Art, wie sie von *Hottinger* und von mir im Stoffwechselversuch studiert wurde, zu dem unter 2 beschriebenen Effekt einer Kalkverarmung des Skelettes ge-

kommen. Geht die Störung aber weiter, so schränkt der Organismus offenbar sein Wachstum ein. Dabei kann dann je nach dem Stadium, in dem das Tier zur Untersuchung kommt, entweder ein den Kontrollen, also dem Alter der Tiere bei der Grundkost, entsprechender Kalkgehalt gefunden werden, oder aber wir finden als höchsten Grad der Abweichung, neben der Verminderung der Knochenfrischsubstanz als Ausdruck der Wachstumsstörung, auch einen den Werten einer niederen Reifeperiode entsprechend verminderten Gehalt an Kalzium und Phosphor. *Bei dem Studium der Wirkung, den das Fett der Nahrung in Kombination mit großen Vigantoldosen auf den Kalkgehalt des Skelettes ausübt, ließ sich hier also nicht ein gegen das Ergosterin gerichteter antagonistischer, sondern ein synergistischer Einfluß des Fettes ermitteln.*

Versuchsreihe 7.

Nachdem in den obigen Versuchen der Einfluß einer Zulage von Butterfett zur Standardkost I auf die Wirkung größerer Ergosterinmengen festgestellt wurde, entstand nun weiterhin die gleiche Aufgabe für die in den Vorversuchen angewandte Standardkost II. Zur Herstellung der fettreichen Nahrung wurde dabei zu der Grundkost 10—50% Butter zugelegt. Außerdem erhielten die Tiere täglich 2 Tropfen eines alkoholischen Hefeextraktes. Da die Tiere nach Erfahrung der Vorversuche bei der Standardkost II sehr viel empfindlicher gegen Ergosterin sind als bei der Standardkost I, gaben wir, in der Absicht, die Tiere länger am Leben zu erhalten, nur eine Dosis von 0,002 mg täglich.

Versuch 26.

Wurf von 5 Tieren. Gewichtsverlauf siehe Fig. 25 auf S. 42.

Tiere A und B erhalten Standardkost II + 10% Butter ohne Vigantol.

Nieren: O. B.

Tiere C und D erhalten Standardkost II + 10% Butter + 0,002 mg Vigantol täglich.

Nieren: O. B. (Abb. 18.)

Tier G erhält Standardkost II ohne Butter mit 0,002 mg Ergosterin täglich.

Nieren: Sehr reichlich Kalk; Nierenparenchym hochgradig pathologisch verändert. (Abb. 19.)

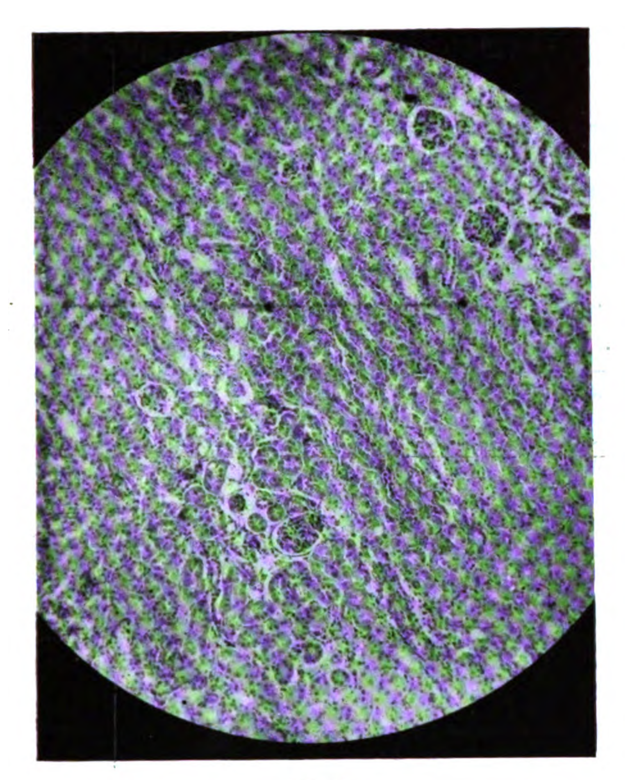


Abb. 18.

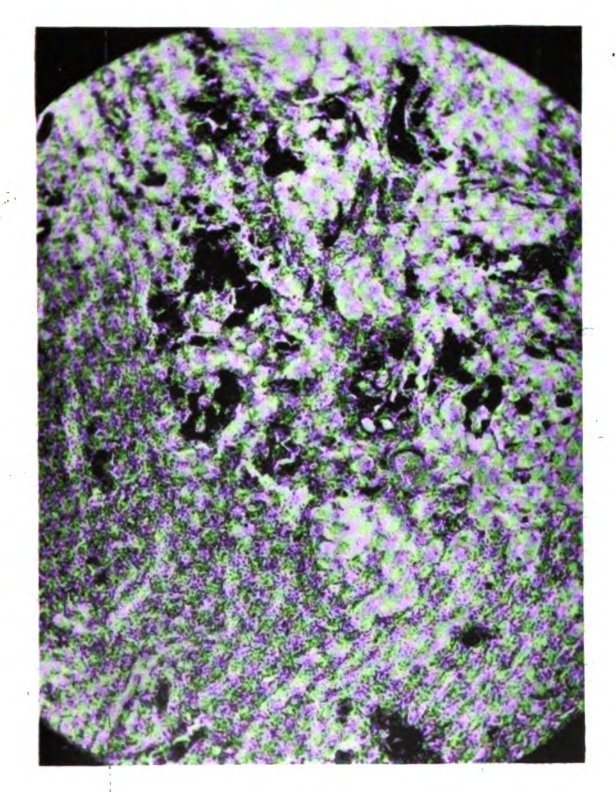


Abb. 19.

Skelett:

Tier 26	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten Trocken-substanz g	Ca g	P g	Fütterung
A	5,03	45,5	5,60	1,34	Standk. II + Butter ohne Vigantol
B	5,22	54,2	6,54	1,94	
C	4,38	51,3	7,26	1,80	Standk. II + Butter + Vigantol
D	5,26	51,3	6,69	1,85	
G	4,00	46,7	7,36	1,73	Standardkost II + Vigantol

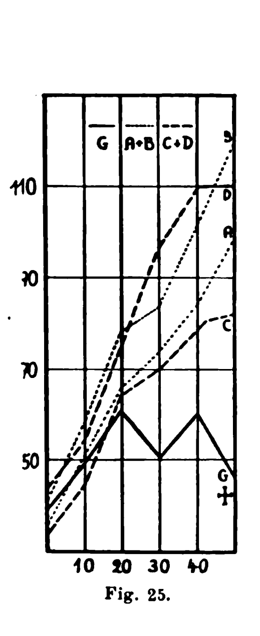


Fig. 25.

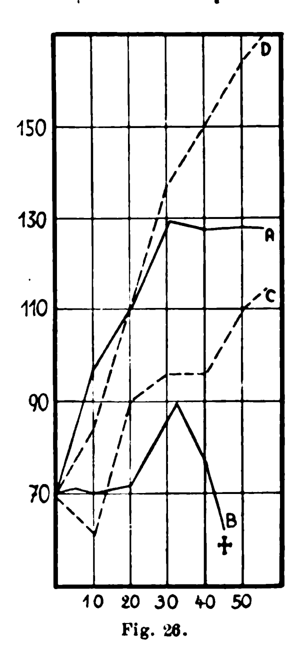


Fig. 26.

Versuch 28.

Wurf von 4 Tieren. Gewichtsverlauf siehe Fig. 26.

Tiere A und B erhalten Standardkost II mit 0,002 mg Ergosterin täglich.

Nieren: Enthalten sehr reichlich Kalk.

Tiere C und D erhalten Standardkost II mit Zusatz von 10% Butter und 0,002 mg Ergosterin täglich.

Nieren: Tier C ziemlich viel Kalk im Parenchym der Nieren. Tier D vollkommen frei von Kalk.

Skelett:

Tier 28	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trocken-substanz g	Ca g	P g	
A	4,96	57,4	9,28	2,57	Standardkost II + Vigantol
C	3,63	61,1	9,95	2,56	Standk. II + Butter + Vigantol
D	4,73	61,5	10,30	2,81	

Versuch 27.

Wurf von 4 Tieren. Gewichtsverlauf siehe Fig. 27.

Tiere A und B erhalten Standardkost II mit 10% Butter ohne Vigantol.

Nieren: O. B.

Tiere C und D erhalten Standardkost II mit 10% Butter und 0,002 mg Ergosterin täglich.

Nieren: Viel Kalk im Parenchym.

Skelett:

Tier 27	Frisch-substanz absolut g	In 100 g Frischsubstanz sind enthalten			Fütterung
		Trocken-substanz g	Ca g	P g	
A	3,13	67,0	11,63	—	Standk. II + Butter ohne Vigantol
B	4,16	63,6	10,40	—	
D	4,27	65,1	11,65	—	Standk. II + Butter + Vigantol

Versuch 29.

Wurf von 2 Tieren. Dauer des Versuches vom 22. 11. 1928 bis 22. 4. 1929. (Fig. 28.)

Tier A erhält Standardkost II, anfänglich mit 10%, allmählich steigend auf 50% Butterzusatz.

Nieren: O. B.

Tier B erhält die gleiche Kost wie A, außerdem 0,002 mg Ergosterin täglich.

Nieren: Nur wenig Kalk im Parenchym. Das Parenchym der Nieren ist stark geschädigt. Die Kanälchen sind zu großen

Vakuolen erweitert. Das Epithel ist stark abgeflacht. Steinbildungen im Nierenbecken.

Skelett: In diesem Versuch wurde leider die Bestimmung der Knochenfrischsubstanz verabsäumt. Da das Tier B im Wachstum und Gewicht weit hinter Tier A zurückgeblieben war, dürfen wir in Analogie zu anderen Versuchen eine geringere Menge an Knochenfrischsubstanz für Tier B, gegenüber Tier A, mit Sicherheit annehmen. Die Werte der Tabelle zeigen, daß das Tier B trotzdem die gleiche absolute Menge an Trockensubstanz und den gleichen prozentualen Gehalt an Kalzium und Phosphor in dieser Trockensubstanz aufzuweisen hat wie das Tier A.

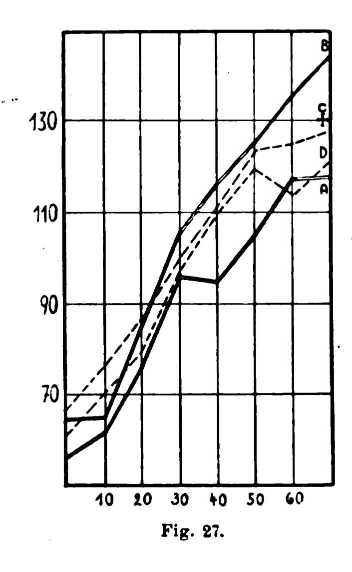


Fig. 27.

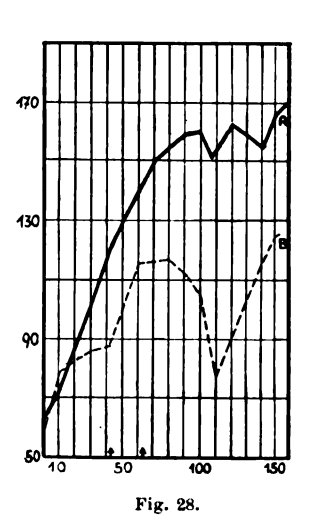


Fig. 28.

Tier 29	Trockensubstanz absolut g	In 100 g Trockensubstanz sind enthalten Ca g	P g	Fütterung
A	1,94	19,6	5,39	Standardkost II + Butter
B	1,93	19,4	5,49	Standardkost II + Butter + Vigantol

Zusammenfassend geht aus den Versuchen der Reihe 7 hervor, daß bei einer weitgehend gereinigten, synthetischen Kost, wie sie die von uns angewandte Standardkost II darstellt, bereits Mengen von 0,002 mg Ergosterin täglich tödliche Störungen und ausgedehnte Kalkablagerungen in den Nieren veranlassen. Diese Folgen der Hypervitaminose D sind aber nicht von einer

Verminderung des Kalkgehaltes im Skelett begleitet (Versuch 26). Wir finden zwar eine Herabsetzung der Menge der Knochenfrischsubstanz als Ausdruck des gestörten Längen- und Massenwachstums. Diese Knochensubstanz hat aber — wenn auch allgemein absolut einen auffallend niedrigen — so doch speziell einen prozentual höheren Kalkgehalt unter Ergosterinfütterung angenommen als ohne diese. Die Beifütterung von Butterfett hat es in Kombination mit Vigantol in beiden Fällen des Versuches 26 nicht zur Ablagerung von Kalk in den Nieren kommen lassen, und dabei trotzdem den Gehalt des Skelettes an Kalk gegenüber der Fettkost ohne Vigantol gefördert. In den Versuchen 27, 28 und 29 kommt dieser günstige Einfluß des Butterfettes gegenüber der Nierenverkalkung nicht so eindeutig zum Ausdruck. Es hat im Versuch 27 in dieser Beziehung vollständig, in Versuch 28 zum Teil versagt. In Versuch 29 hat die Beifütterung von Buttermengen bis zu 50% zur Grundkost zwar bewirkt, daß auch das mit Vigantol gefütterte Tier monatelang am Leben blieb. Trotzdem ist dieses schlecht gediehen. Nierenveränderungen im stärkeren Grade waren nicht zu verhüten. In allen drei Versuchen zeigt sich aber, daß auch die Kombination von Butterfett mit Ergosterin in der besprochenen Dosierung den Kalkgehalt des Skelettes eher steigert als herabsetzt.

Durch den Vergleich dieser Versuchsreihe mit der Reihe 6 wird besonders eindrucksvoll dargetan, wie weitgehend die Höhe der toxischen Dosis des Ergosterins vom Nahrungsmilieu bestimmt wird. Aber nicht nur der Grad, sondern auch die Art der „toxischen" Wirkung wird offenbar etwas dadurch beeinflußt: in Versuchsreihe 6 bei Standardkost I bewirkte die toxische Dosis bei schwerer Nierenverkalkung eine Neigung zur Verminderung des Kalkgehaltes im Skelett. In Versuchsreihe 7 bei Standardkost II hingegen hat die 100fach kleinere, aber — gemessen an dem Grade der Nierenverkalkung — nicht minder toxische Ergosterinmenge eher eine gegenteilige, positiv mineralisierende Wirkung auf das Skelett gezeigt. Und weiterhin: während das Butterfett in Versuchsreihe 6 die hypervitaminotische Nierenverkalkung weitgehend hemmte und die Wirkung des Ergosterins im Sinne einer Demineralisierung des Skelettes beeinflußte, tritt in Versuchsreihe 7 auch bei der Beifütterung von Butterfett, gleichviel ob dieses gegen die Nierenverkalkung gut oder weniger gut hat wirken können, eine Steigerung des Kalkgehaltes im Skelett in die Erscheinung. Damit wird offenbar, daß zu den oben genannten vier Variationen

der Beeinflussung des Kalkgehaltes im Skelett durch große Dosen von Ergosterin noch eine weitere hinzutritt, die deutlich durch das Nahrungsmilieu bestimmt ist.

D. Besprechung und Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Betrachten wir nun unsere Untersuchungen in ihrer Gesamtheit, so ist folgendes festzustellen:

1. Die Wirkung großer Dosen von bestrahltem Ergosterin auf den wachsenden Rattenorganismus ist nicht nur von der Größe der Vigantoldosis abhängig, nicht nur von einer individuellen Reaktions- oder Abwehrbereitschaft des Organismus, sondern ebensosehr von dem Nahrungsmilieu, bei dem das Ergosterin gefüttert wird. Als Maß der Wirkung wurde dabei betrachtet: das Verhalten des Längen- und Massenwachstums und der Grad der Kalkablagerung in den Nieren.

2. Es gelingt durch die Verfütterung großer Vigantoldosen an Ratten das typische Bild der Keratomalazie zu erzeugen, und zwar bei einer fettarmen Kost, bei der die vigantolfreien Kontrollen aber ausgezeichnet gedeihen und keine Zeichen der Avitaminose A zeigen.

3. Die Verabreichung großer Dosen von Vitamin D an Ratten bei einer von Vitamin A freien Kost kann das Auftreten der Keratomalazie beschleunigen, ebenso wie es den Eintritt des nach *Mellanby* für Avitaminose A charakteristischen infektiösen Status bei der Ratte beschleunigt *(Mellanby)*.

4. Die durch große Dosen von Vigantol herbeigeführte Störung des Stoffwechsels, wie sie durch Kalkablagerung in dem Parenchym der Niere von Ratten zum Ausdruck kommt, entspricht in ihren leichten Graden dem gleichen morphologischen Bild, das bei der Avitaminose A der Ratte von mehreren Forschern beschrieben wurde.

5. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, daß die Avitaminose A und die Hypervitaminose D verwandte Zustände, und daß die letztere die Folge oder Teilfolge einer Störung der Korrelation der beiden Vitamine sein könnte. Deshalb wurde versucht, die durch die Verabreichung großer Dosen von Vitamin D hervorzurufenden Erscheinungen der Hypervitaminose (Gewichtsverlust, Nierenverkalkung, Tod) durch die gleichzeitige Beifügung von Vitamin-A-haltigem Fett zur Grundkost zu vermeiden. Die Versuche haben gezeigt, daß dies tatsächlich auf diesem Wege weitgehend möglich ist, daß gleichzeitig aber das an Vitamin A sicher sehr arme, wenn nicht vollkommen

davon freie Margarinefett diese Wirkung in einigen Versuchen ebenfalls, wenn auch in wesentlich schwächerem Grade erkennen läßt. Damit ist wiederholt unter Beweis gestellt, daß die Wirkung des Vitamin D, gemessen an den Erscheinungen der Hypervitaminose, von dem Nahrungsmilieu abhängig ist, und daß die Fettkomponente daran maßgebend beteiligt ist. Aber es ist nicht gelungen, eindeutig zu zeigen, daß das Vitamin A dabei die *alleinige* Rolle spielt. Auch die Feststellung des Einflusses, den die Fütterung der verschiedenen Fettsorten in Kombination mit den großen Vigantoldosen auf den Kalkgehalt des Skelettes nimmt, vermochte diese Auffassung zunächst nicht zu stützen. Zeigte sich doch, daß das Margarinefett in Kombination mit Vigantol den gleichen Einfluß auf den Kalkgehalt des Skelettes ausübt wie das Butterfett: es verstärkt die Tendenz der großen Vigantoldosen zur Kalkberaubung des Skelettes.

Trotzdem kommen wir an der Tatsache, daß die Verabreichung großer Dosen von Ergosterin die Entstehung avitaminotischer Erscheinungen bei der Ratte im Sinne der Avitaminose A fördert, nicht vorbei, ebensowenig wie an der Beobachtung, daß das Butterfett sicherere Wirkung entfaltet als das Margarinefett. Zudem wurde mir schon vor Jahresfrist aus der Praxis eines Kinderarztes mitgeteilt, daß kei einem Kleinkinde mit einer Störung im Sinne einer Verdauungsinsuffizienz nach der Verabreichung von Ergosterin Keratomalazie aufgetreten[1]) sei. Auf eigene ähnliche Beobachtungen hat inzwischen auch *Moll* hingewiesen. Bei dieser Lage der Dinge werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um festzustellen, welcher Anteil an dem von mir mitgeteilten Effekt des Butterfettes dem Vitamin A allein und welcher andere dem Fett als solchem zuzusprechen ist. Daneben aber tauchen weitere Probleme auf, die den Wirkungsmechanismus dieser Stoffe, des Fettes mit und ohne Vitamin A einerseits, des Vitamin D andererseits, in ihren antagonistischen, teils synergetischen Einflüssen betreffen, Probleme, die einer Lösung wegen der Komplexität der ihnen zugrunde liegenden Vorgänge zunächst Schwierigkeiten bereiten. Außerdem ist es zweifellos wichtig, auch den anderen Nahrungsbestandteilen Aufmerksamkeit zuzuwenden und zu prüfen, welchen Einfluß diese auf die Wirkung des Ergosterins ausüben. Zunächst sei es aber gestattet, obige Befunde, die nicht nur ein theoretisches, sondern sicher in ihren Konsequenzen

[1]) Dr. *Hellmann*-Iserlohn.

auch ein erhebliches praktisches Interesse beanspruchen dürfen, nur zu registrieren, ohne aus ihnen Schlüsse zu ziehen, zu denen wir bei dem heutigen Stande der Kenntnisse noch nicht berechtigt sind.

Literaturverzeichnis.

Agduhr, Acta paediatrica. 6. 1926. 180. — *Bamberger* u. *Spranger,* D. med. Wschr. 1928. 1116. — *Beszonoff,* Bullet. d'hygiène alim. 11. 14. — *Bloch,* Mtschr. f. Kinderh. Orig. 25. 1923. — *Catel,* Mtschr. f. Kinderh. 45. 1929. 97. — *Caredda,* Riv. d. Clin. Paed. 1028. 329, zit. Jahrb. f. Kinderh. 123. 349. — *Collazzo,* D. med. Wschr. 1929. 1795. — *Dixon* u. *Clifford,* Brit. med. Journ. 1928. 2. 832. — *Frank, A.,* Mtschr. f. Kinderh. 25. 1923. 147. — *Fujimaki,* Japan. med. World. 1926. 6. 29, zit. nach *van Leersum.* — *Green-Mellanby,* Brit. med. Journ. 35. 1928. — *Gralka,* Mtschr. f. Kinderh. 26. 1923. 217. — *Györgi,* Klin. Wschr. 1929. 684. — *Hottinger,* Ztschr. f. Kinderh. 44. 1927. 282. — *Holtz, Hoppe Seyler,* Ztschr. f. physiol. Chemie. 181. 1929. 5. — *Harris* u. *Moore,* Biochem. Journ. 22. 1928. 1461. — *Herrmann,* Klin. Wschr. 1930. — *Hopkins,* Brit. med. Journ. 1923. 2. 691. — *Hojer,* Acta paed. 6. 1926. 180. — *Haffner,* Klin. Wschr. 1930. Vortrag Med. Gesellsch. z. Tübingen. *Kollath,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 142. 86. 1929. — *Kreitmeier* u. *Moll,* Münch. med. Wschr. 1928. 15. 637. — *Kreitmeier* u. *Hinzelmann,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 137. 203. 1928. — *Knöpfelmacher* u. *Reiter,* Ztschr. f. exp. Medizin. 68. 232. 1929. — *van Leersum,* The Journ. of Biol. Chem. 76. 1928. 137. — *Mouriquandu* u. *Michel,* Compt. rend. Soc. Biol. 7. 1170. — *Moll,* D. Gesellsch. f. Kinderh. Wiesbaden 1930. — *Osborne* u. *Mendel,* Journ. Americ. med. Assoc. 1917. 69. 32. — *Putschar,* Münch. med. Wschr. 1929. Nr. 23. 982. — *Pfannstiel,* Münch. med. Wschr. 1928. 1113. — *Derselbe,* Münch. med. Wschr. 1927. 1735. — *Pfaundler,* Münch. med. Wschr. 1929. — *Rabl,* D. med. Wschr. 1929. Nr. 2. — *Reiter,* Münch. med. Wschr. 1928. 25. 1071. — *Rietschel,* Münch. med. Wschr. 1929. 1419. — *Schmidtmann,* 40. Kongreß d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Medizin. 1928. 589. — *Derselbe,* Virchows Archiv. 275. 1929. 408. — *Seel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 138. 147. 1928. — *Stolte,* Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde. 68. 1922. — *Thoenes.* Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 125. 1930. 348. — *Wentzel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 137. 1928. 215. — *Wentzel* u. *Hückel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 141. 1929. 292.

II.

Beiträge zur Frage des Zusammenhanges von Erythema nodosum mit Tuberkulose und Gelenkrheumatismus.

Von

NICOLAI JOHANNSEN,

Gothenburg (Schweden).

Die Frage von der Ätiologie des Erythema nodosum ist bekanntlich noch nicht als entschieden zu betrachten. Die ältere, zuerst von *Mackenzie* vorgebrachte und bis vor nicht gar vielen Jahren noch die alleinherrschende Ansicht ist die, daß Erythema nodosum ebenso wie Endokarditis und Chorea zu den rheumatischen Krankheiten zu rechnen ist; die Stütze für diese noch immer von vielen Internisten vertretene Auffassung sieht man in der alten Beobachtung, daß Erythema nodosum*) wenigstens bei Erwachsenen oft im Zusammenhang mit dem Krankheitsbilde auftritt, das wir Polyarthritis rheumatica acuta nennen, oder jedenfalls mit Entzündungssymptomen an den Gelenken.

Schon *Uffelman***) gab im Jahre 1872 der Ansicht Ausdruck, daß E. n. in vielen Fällen in ätiologischem Zusammenhang mit Tuberkulose stände, und nach ihm brachten mehrere französische Verfasser (*Poncet*, *Pons* u. a.) Gründe für denselben Verdacht vor.

*R. Pollak****) war der erste, der zeigte, daß Kinder mit E. n. in erstaunlich großem Ausmaße (100% von *Pollaks* Fällen) stark auf Tuberkulin reagierten.

Nachdem *Ernberg* im Jahre 1921 seine bekannte Arbeit über „Erythema nodosum, seine Natur und Bedeutung"†) publiziert hatte, drängte sich in der Pädiatrie immer mehr die Auffassung durch, daß E. n. bei Kindern einen unzweideutigen und

*) Im folgenden abgekürzt zu: E. n.

**) Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. X. 1872.

***) Wien. Klin. Wschr. Nr. 32. 1912.

†) Svenska Läkaresällskapets förhandlingar. 25. Januar 1921 und Jahrb. f. Kinderh. Bd. 95. 1921. S. 1.

Anmerkung: Die im Text hinter den Autoren zugefügten *Ziffern* beziehen sich auf das am Ende der Arbeit befindliche *Literaturverzeichnis*.

ominösen Zusammenhang mit Tuberkulose hat und also nicht als eine relativ benigne „rheumatische" Krankheit, sondern als eine für den Patienten viel bedeutungsvollere tuberkulöse Manifestation aufzufassen ist. Diese Ansicht stieß anfangs auf starken Widerstand von seiten der Internisten; in dem Maße, als sie von den Pädiatrikern bestätigt wurde, hat auch die innere Medizin begonnen, sich zu ihr zu bekennen, und von dieser Seite dürfte, soweit es sich um Kinder handelt, wohl nur noch selten der Zusammenhang von E. n. mit Tuberkulose bestritten werden. Viele Vertreter der inneren Medizin sind in der letzten Zeit sogar auch bezüglich des E. n. Erwachsener nachdrücklich für die tuberkulöse Ätiologie eingetreten [*Josefsson*[1]), *Arborelius*[2]), *Hambro*[3]), *Bandelier* und *Roepke*[4]) u. a.].

Andererseits gibt es immer noch Verfasser, die den Zusammenhang mit rheumatischen Krankheiten betonen, entweder für alle E.-n.-Fälle bei Erwachsenen oder wenigstens für einen Teil dieser Fälle [*Wiborg*[5]), *Gron*[6]), *Wilkinsson*[7]) u. a.], und von mehreren Seiten wurde auch für E. n. bei Kindern anderen ätiologischen Momenten wie verschiedenen Infektionskrankheiten, besonders der rheumatischen Infektion, eine hervorragende Rolle zuerteilt [*Moro*[8]), *Husler*[9]), *Heß* und *Berman*[10])].

Wenn von amerikanischer Seite*) bezüglich des E. n. bei Kindern nicht nur von rheumatischer und tuberkulöser Ätiologie gesprochen wird, sondern die Ursache auch in Diphtheriebazillen „mit besonderer Affinität zum subkutanen Gewebe" gesucht wird (*Rosenow*), in Syphilis, Masern, Malaria, Medikamente wie Jod und Steinkohlenteer, kann man sich nicht des Gedankens erwehren, daß der von *Bruusgaard***) ausgedrückte Verdacht richtig ist, es handele sich in solchen Fällen von „Erythema nodosum pyaemic., toxic., gonorrhoic., tuberculosum, trichophyticum" wahrscheinlich oft nicht um das, was wir im allgemeinen unter E. n. verstehen, sondern um Krankheitserscheinungen, die dem E. n. klinisch ähneln oder nahestehen. Die weitere Erörterung über die Ätiologie des E. n. fordert nun in erster Linie, daß man sich darüber einigt, was wir eigentlich unter E. n. meinen.

Wir müssen dabei daran festhalten, daß wir unter E. n. einen Ausschlag von dem Typus und mit der Lokalisation verstehen, wie er ursprünglich von *Hebra* und später u. a. von *Ernberg* eingehend klinisch geschildert wurde. Die Symptome,

*) *Julius H. Heß* a. *S. L. Bermann* l. c.

**) Förhandl. i Norsk Pediatrisk Selskab. 10 mai 1928.

die diese Ausschläge oft oder meistens begleiten, wie Fieber und andere Allgemeinsymptome, stethoskopisch wahrnehmbare Lungensymptome, Gelenksymptome, röntgenologische Veränderungen in den Hili usw. sind nicht konstant und dürften deshalb bei der Diagnosenstellung nicht als Conditio sine qua non betrachtet werden. Der *vollständig typische* Ausschlag muß als das wesentliche festgelegt werden.

Wie der Zusammenhang zwischen E. n. und Tuberkulose erklärt werden soll, darüber waren die Meinungen unter den Vertretern der Ansicht, daß E. n. eine tuberkulöse Krankheit ist, geteilt. Manche waren der Ansicht, daß E. n. ganz einfach eine Form von Tuberkuliden, also eine tuberkulöse, mit Erythema induratum vergleichbare Hautkrankheit sei; aber von mehreren Seiten (*Ernberg, Bruusgaard, Heß* und *Berman* u. a.) wurden der histologische Unterschied zwischen den E.-n.-Infiltraten und den Tuberkuliden sowie die Verschiedenheiten im Verlauf des Exanthems nachgewiesen. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob das E. n. nicht eine spezifische Infektionskrankheit sei, die in einer Art von symbiotisch bedingtem Zusammenhang mit der Tuberkulose steht [*Wallgren* in seinen ersten Arbeiten*), *Mitman*[11])]. *Ernberg*[12]) war der Ansicht und ist es auch weiter, daß E. n. eine anaphylaktische, vom tuberkulösen Grundherd ausgelöste Reaktion ist, eine Art „Autotuberkulinreaktion", und *Wallgren*[13]),[14]),[15]), sein Schüler *Belfrage*[16]) u. a. machten es wahrscheinlich, daß es der Übergang der Tuberkulose vom ante-allergischen zum allergischen Stadium am Ende der tuberkulösen Inkubation ist, oder daß es auch andere Arten eines Umschwungs in der tuberkulösen Allergie wären, die bei dafür disponierten Individuen diese anaphylaktische Reaktion auslösen.

Diese letzterwähnten Gesichtspunkte bezüglich der Ätiologie und Pathogenese des E. n. dürften wohl gegenwärtig vorherrschend sein, wenigstens in der deutschen und nordischen Pädiatrik.

Ernberg konnte indes schon unter seinen ungefähr 100 Fällen von E. n. bei Kindern einen Fall mit negativer Tuberkulinreaktion mitteilen (2 neg. Pirquetreaktionen); er meint aber in Anbetracht dessen, daß keine intrakutane Probe nach *Mantoux* vorgenommen worden war, und daß der Röntgenbefund in dem betreffenden Falle für eine Hilusdrüsentuber-

*) Erythema nodosum und Tuberkulose. Acta Paediatrica. Vol. II. 1922. S. 85.

kulose sprach, daß doch auch in diesem Falle wahrscheinlich eine solche die Ursache das E. n. war.

Auch von anderer Seite wurden Fälle von E. n. bei Kindern mitgeteilt, die nicht auf Tuberkulin reagierten, auch von Verfassern, die sonst Anhänger der Lehre von der tuberkulösen Ätiologie sind. *Koch**) berichtet über einige tuberkulinnegative E.-n.-Fälle, meint aber, daß das Verhalten auf „negativen Phasen" des tuberkulösen Allergiezustandes beruht. Weitere Fälle wurden von *Elsa Lagergren***) aus *Wallgrens* Klinik mitgeteilt. Es handelte sich hier um 6 wegen eines typischen E. n. in Behandlung stehende Kinder, bei welchen Tuberkulinproben bis 3—10 mg intrakutan negativ ausfielen, und wo weder Symptome einer rheumatischen Krankheit, Tuberkulose oder einer anderen Krankheit während des Spitalsaufenthaltes nachgewiesen werden konnten. Die Fälle konnten unter fortgesetzten Tuberkulinproben verfolgt werden, und 3 von ihnen reagierten nach einiger Zeit positiv auf Tuberkulin. Bei 2 von den Fällen blieb die Tuberkulinreaktion jedoch noch 2½ Jahre lang negativ, und einer von den Fällen zeigte nach ebenso langer Zeit eine unsichere (nichtspezifische?) Reaktion auf 6 mg Tuberkulin intrakutan. Bei allen erwähnten Kindern, mit einer Ausnahme, lag jedoch Heredität oder Exposition für Tuberkulose oder E. n. vor, und keines von ihnen wies Symptome einer rheumatischen oder einer anderen akuten Infektionskrankheit auf oder hatte, soviel man wußte, kürzlich eine solche durchgemacht. Verf. ist auch der Ansicht, daß man in den 2 (3?) Fällen den Gedanken an eine tuberkulöse Ätiologie aufgeben muß. Bei den anderen 4 (3?) Fällen hält sie es nicht für ausgeschlossen, daß eine zufällige negative Phase im Allergiezustande (*Koch*) vorgelegen haben kann, wenngleich sie betont, daß dies dem widerspricht, was man sonst bei E. n. zu finden pflegt, wo die Tuberkulinreaktion bekanntlich sehr stark zu sein pflegt.

Wallgren, der sich später über dieselben Fälle äußerte***), ist jedoch der Ansicht, daß die negative Tuberkulinprobe nicht einmal in den 2 (3?) jedesmal tuberkulinnegativen Fällen eine

---

*) Zur Ätiologie des Erythema nodos. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 95. 1921.

**) Cases of Erythema nodosum with negative tuberculintests. Amer. Review of Tuberculosis. Vol. XIX. Nr. 4. 1929. Nachuntersuchungen von tuberkulinneg. E.-n.-Fällen. Göteborgs Läkare-sällskaps förhandl. 1927.

***) Sitzung der Göteborger Ärztegesellschaft am 8. Mai 1929 und des Südschwedischen Pädiatrischen Vereins am 9. Mai 1929 (noch nicht publiziert).

tuberkulöse Ätiologie auszuschließen braucht, sondern möchte, besonders im Hinblick auf die auch in diesen Fällen vorliegende Möglichkeit tuberkulöser Exposition annehmen, daß sie doch auf tuberkulöser Basis standen. Er vermutet, daß die Tuberkulinprobe kein absolut unfehlbares Kriterium auf das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Tuberkulose ist, wie man bisher glaubte. *Ernberg* drückte in der Diskussion über diese Fälle die Vermutung aus, daß man vielleicht eine positive Reaktion bekäme, wenn man die Tuberkulinprobe mit noch größeren Dosen fortsetzen würde. Weitere tuberkulinneg. Fälle von E. n. wurden von *Arborelius*[17]), *Törnell*[18]), *Christen Johannessen*[19]) u. a. mitgeteilt.

Unter den Fällen von E. n., die ich in den letzten Jahren beobachten konnte (100 Fälle in der Zeit vom 1. 1. 1925 bis 1. 7. 1930, davon 62 Kinder unter 15 Jahren), habe ich 5 Fälle von typisch verlaufendem E. n. bei Kindern erlebt, wo „vollständige Tuberkulinprüfung" (Kutanproben und Intrakutanproben bis 3 mg Tuberkulin) negativ ausfiel; wenigstens bei 3 von ihnen dürfte man meiner Ansicht nach berechtigt sein, gemäß unserer gegenwärtigen Auffassung über die Bedeutung der Tuberkulinreaktion für die Tuberkulosediagnostik und im Hinblick auf andere, mit den in Rede stehenden Fällen verknüpfte Umstände Tuberkulose auszuschließen. Außerdem behandelte ich zu Beginn des Jahres 1930 einen Fall von E. n. bei einem erwachsenen Patienten, der gleichzeitig Gelenksymptome aufwies und gleichfalls nicht auf Tuberkulin reagierte (siehe S. 80).

Da diese Fälle auch, abgesehen von ihrem tuberkulinnegativen Verhalten, mancherlei von Interesse zeigen, will ich im folgenden über sie berichten und einige Betrachtungen an sie knüpfen.

Fall 1. Mein erster Fall betraf ein 4jähriges Mädchen (A. S. B.), geb. am 26. 12. 1920. Einziges Kind gesunder Eltern, keine Heredität oder nachweisbare Exposition für Tbc. Sie war wegen Oxyuriasis, Bronchitis acuta sowie Pertussis in meiner Behandlung gewesen und hatte sonst keine Krankheiten durchgemacht. Gelegentlich der Bronchitis wurde im Dezember 1924 Pirquet und Perkutanprobe nach *Hamburger* gemacht, die beide neg. ausfielen.

Nach einer Woche des Unwohlseins erkrankte sie am 16. 3. 1925 mit Fieber und Ausschlag an den Streckseiten der Arme und Beine. Status am 17. 3.: Temp. vormittags 38,1°. Typische E.-n.-Eruptionen an den Streckseiten der Arme und Beine, zwei kleinere Effloreszenzen am Gesäß. Keine vergrößerten regionären Drüsen. Lungen: Etwas kurzer Schall in der rechten Interskap. Abgeschw. Atem über der ganzen rechten Lunge. Kein Rasseln. Keine Milzvergr. Keine Gelenksymptome. *Hamburger negativ.*

Am 23. 3. wurde sie fieberfrei, die Ausschläge verschwanden allmählich in der gewöhnlichen Weise. Fortgesetzte Beobachtung mit Tuberkulinproben: Am 26. 3. *Perkutanprobe (Hamburger)*, die *negativ* ausfiel, desgleichen am 26. 4. *intrakutane Probe (Mantoux) mit 1 mg A. T.* Bei der Untersuchung am letztgenannten Tage keine subj. oder obj. Krankheitssymptome; Gewichtszunahme 1,3 kg.

Sie war dann ununterbrochen bis Juni 1927 gesund. Am 7. 6. Schutzpockenimpfung; bei Besichtigung am 15. 6. waren die Pocken aufgegangen. Temperatur etwas erhöht.

In der Nacht zum 18. 6. erkrankte sie mit gesteigertem Fieber (40°) und einem empfindlichen Ausschlag an den Beinen, der sich bei der Untersuchung, am 18. 6., als typisches E. n. erwies (eine zirka walnußgroße Effl. am rechten Unterschenkel, mehrere haselnußgroße am linken und einige gleich große an den Streckseiten der Arme). Lungen o. B. *Hamburger negativ.*

Die Temperatur hielt sich einige Tage bei 39—40°, sank aber dann, und war am 21. 6. normal. Die Effl. waren damals im Abblassen. Am 22. 6. hatten sie in der gewöhnlichen Weise ihre Farbe verändert, sie waren blaß, blaubraungrau, nicht empfindlich. Allgemeinzustand gut. Kein Husten. Die Pocken im Eintrocknen. *Mantoux 0,1 mg negativ.* 25. 6. *Mantoux 3 mg negativ.*

Im Jahre 1928 sah ich das Mädchen aus einem anderen Anlaß wieder, und sie war damals frisch und gesund.

Am 9. 12. 1929 wurde das Kind von mir nachuntersucht. Sie war die ganze Zeit, seit der letzten E.-n.-Krankheit, gesund gewesen, sah blühend aus, mit reichlicher Körperfülle (Gewicht 34,7 kg bei einem Alter von 9 Jahren). Nichts Objektives bei der Untersuchung von Lungen, Drüsen, Bauch. Tuberkulinprobe wurde von den Eltern abgelehnt.

Wir haben hier also einen Fall von E. n., der zweimal mit einem Intervall von >2 Jahren in zuverlässiger Weise einer Tuberkulinprüfung unterzogen worden war, die negatives Resultat gab. Von speziellem Interesse ist hier, daß die Krankheit 2 Jahre nach ihrem ersten Auftreten „rezidiviert" war, und zwar im Zusammenhang mit einer akuten Infektionskrankheit, nämlich einer Pockenimpfungsreaktion, und daß die Tuberkulinprobe auch dieses Mal negativ ausfiel. Ich werde später auf dieses interessante Verhalten zurückkommen und will hier nur erwähnen, daß von anderer Seite*) ein Fall von E. n. mitgeteilt wurde, der bei einem 6jährigen, nicht schutzgeimpften Mädchen in direktem Anschluß an Variola aufgetreten war, wo sich nach Angabe des Verfassers keine Anhaltspunkte für Tuberkulose oder für eine rheumatische Ätiologie fanden.

Fall 2. E. K., ♀, 8 Jahre, geb. 6. 6. 1918. Ein Bruder und beide Eltern gesund. Soweit bekannt, keine Exposition oder Heredität für Tuberkulose. Vorher Morbilli und Varicellae. Immer schwächlich, schlechter Appetit, zart.

---

*) *William L. Tullis,* The Lancet. Bd. 212. 1927. S. 654.

Pat. erkrankte am 10. 9. 1926 mit Influenzasymptomen und Fieber. Nachdem sie 8 Tage zu Bette gelegen hatte und danach noch 2 Tage zu Hause geblieben war, ging sie am 20. 9. wieder in die Schule.

Am 21. 9. erkrankte sie wieder mit Übelkeiten, Erbrechen, 39° Fieber, Husten, etwas Schnupfen, und am 22. 9. trat Ausschlag an Armen und Beinen hinzu. 23. 9. bei Untersuchung folgender Status: Mageres, blasses Mädchen von neuropathischem Typus. Temperatur in den letzten Tagen 38—39°. Rachen gerötet. Zwei kleinere harte Drüsen in beiden Submaxillarg. An den Streckseiten der Arme und Beine mehrere typische E.-n.-Eruptionen. Lungen obj. o. B. Keine Milzvergrößerung. 29. 9. Temperatur immer noch febril, 37,7—38,9°. Der Ausschlag blasser. Lungen o. B. *Hamburger negativ*. 2. 10. fieberfrei. Ausschlag verschwunden. *Hamburger negativ*. 12. 10. Allgemeinzustand gut. Lungen o. B. *Mantoux 1 mg negativ*. 14. 10. *Mantoux 3 mg negativ*. 25. 11. Gesund. Guter Appetit. Lungen o. B.

Ich behandelte das Kind dann im März 1929, also beinahe 3 Jahre später, wegen einer akuten Bronchitis. Sonst war sie damals gesund und war seit ihrem E. n. nicht krank gewesen. Ihr allgemeiner Gesundheitszustand war jetzt vielmehr bedeutend besser. Am 7. 12. 1929 nahm ich zuletzt eine Nachuntersuchung an dem Mädchen vor. Sie war immer noch gesund und kräftig, war inzwischen nicht krank gewesen. Sie wog (11 Jahre alt) 33 kg und wies keinerlei auf Tbc. verdächtige Krankheitssymptome auf. Perkutane Tuberkulinprobe nach *Hamburger negativ*. (Weitere Proben konnten aus äußeren Gründen nicht gemacht werden.)

Auch hier haben wir einen vollständig typischen Fall von E. n. vor uns, der auf eine vollständige Tuberkulinprüfung intrakutan bis 3 mg nicht reagiert, obgleich der Allgemeinzustand des Mädchens so war, daß sie zweifellos hätte reagieren müssen, wenn eine Tuberkulose vorgelegen hätte. Bemerkenswert ist in diesem Falle die kurze Zeit vor dem Ausbruch des E. n. durchgemachte fieberhafte Erkrankung von Influenzatypus. Auch der weitere Verlauf nach dem E. n. spricht meiner Ansicht nach gegen eine tuberkulöse Ätiologie.

Fall 3. U. M. J., ♀, 4 Jahre, geb. am 20. 3. 1924. Ältere Schwester und die beiden Eltern gesund. Die Mutter hatte als Kind E. n. gehabt. Tbc.-Exposition Anfang Dezember 1927 nicht ausgeschlossen. Von vorausgegangenen Krankheiten sind zu nennen: oft Urtikaria, Pyelitis, wegen welcher letztgenannten Krankheit sie im Jahre 1925 am Kinderkrankenhause in Gotenburg behandelt worden war. Mitte Dezember 1927 akute Gastritis.

Pat. erkrankte am 18. 2. 1928 mit Fieber, das dann zwischen 38 und 39° variierte. Die Rachenmandeln sollen geschwollen gewesen sein. Kein Husten oder Schnupfen. Leichte „Schmerzen im Magen". Seit ein paar Tagen Ausschlag an Armen und Beinen.

Status 24. 2.: Gut entwickeltes Mädchen mit guter Körperfülle. Rachen o. B. In der l. Submax. eine haselnußgroße, harte, nicht empfindliche Drüse. Lungen o. B. Keine Milzvergrößerung. An den Streckseiten der beiden Arme zahlreiche, zirka erbsengroße, E.-n.-ähnliche Effloreszenzen. Am rechten Unterschenkel gleichfalls mehrere solche, obzwar weniger als an den Armen. Kein Ausschlag am linken Bein. *Hamburger negativ*.

Die Temperatur sank vom 25. bis 27. 2. etwas, stieg am 28. 2. wieder auf 40°, sank dann wieder so, daß das Kind am 3. 3. fieberfrei war. Der Ausschlag blaßte allmählich ab und war schon am 27. 2. (also zirka 5 Tage nach seinem Auftreten) zum großen Teil verschwunden.

Auf meinen Rat, das Kind näher daraufhin untersuchen zu lassen, ob eine tuberkulöse Infektion vorliege, wandten sich die Eltern des Kindes an das Gotenburger Kinderkrankenhaus, wo das Mädchen einer Tuberkulinprüfung (*Pirquet negativ, Mantoux 0,10 mg* und *1 mg negativ)* und einer Röntgenuntersuchung (gleichfalls mit negativem Befund) unterzogen wurde.

Nachuntersuchung am 9. 12. 1929: Nach dem E. n. war das Kind die ganze Zeit gesund. Sehr guter Allgemeinzustand. Blühendes Aussehen. Gewicht (5½ Jahre alt) 24,2 kg. Keine auf Tbc. verdächtigen Symptome bei Untersuchung der Lungen, des Bauches, der Drüsen und anderer Organe. *Hamburger negativ.* Bemerkenswert ist, daß die Eltern angaben, das Mädchen habe nach seinem E. n. nie wieder Nesselausschlag gehabt (Desensibilisierung durch die Tuberkulinproben?).

In diesem Falle ist nicht bestimmt auszuschließen, daß eine tuberkulöse Exposition vorgekommen war. Diese problematische Exposition lag jedoch wohl zu weit zurück (zirka 3 Monate), als daß das Kind nicht auf die vorgenommene Tuberkulinprobe reagiert hätte, wenn es bei der in Rede stehenden Gelegenheit angesteckt worden wäre. Außerdem verhält es sich meiner Ansicht nach und gemäß der Erfahrung vieler so, daß eine Tuberkulinprobe bei einem tuberkulösen Kinde, die in den nächsten Wochen nach dem Ausbruch eines E. n. ausgeführt wird, in der Regel eine sehr kräftige pos. Reaktion gibt. Bemerkenswert war in diesem Falle das Aussehen der Effloreszenzen. Sie waren recht klein und zahlreich, und die Ausbreitung war am größten an den Armen, während an einem Beine nur wenige vorgekommen waren und am anderen überhaupt keine. Große, empfindliche, blaurote E.-n.-Effloreszenzen waren nicht zu finden.

Fall 4. N. J. J., ♀, 6 Jahre, geb. am 8. 3. 1922. Schwester gesund. Keine Tbc.-Heredität oder nachweisbare Tbc.-Exposition. Aus der Anamnese: Rachitis, späte Entwicklung (lief erst mit zwei Jahren), Otitis, „oft erkältet". Am 13. 4. 1928 wurde das Mädchen geimpft, und bei Besichtigung am 20. 4. hatte sie Fieber und gut entwickelte Vakzinepocken. Am Nachmittag desselben Tages bekam sie eine Eruption von typischen Varicellae über den ganzen Körper. (Die Schwester bekam 14 Tage später Varicellae.) Temperatur 21. 4. 38,6—39,4°; 22. 4. 38,6—40°; 23. 4. 40°. Sie hatte an diesem Tage Schmerzen im Halse, und bei Inspektion des Rachens wies sie eine Angina mit ausgebreiteten Belägen auf den geröteten und geschwellten Tonsillen auf. Diphtherieprobe negativ. Am selben Tage wurde Ausschlag an den Beinen beobachtet: haselnuß- bis spanischnußgroße, erhöhte, hell rotviolette E.-n.-ähnliche Effloreszenzen an den Streckseiten beider Beine und einige kleinere ähnlicher Art. Kein Ausschlag an den Armen. Unbedeutender Husten. Keine

sicheren Veränderungen an den Lungen. Brechreiz. Keine Milzvergrößerung. *Hamburger negativ.*

Am 25. 4. war die Temperatur auf 36,8—37,2° gesunken. Der Ausschlag an den Beinen unverändert. Die Pocken und ebenso das Varizellenexanthem im Eintrocknen. Der Rachen rein. Am 27. 4. fieberfrei. E. n. im Abblassen. *Mantoux 1 mg negativ.*

30. 4. *Mantoux 3 mg negativ.*

Ich sah das Mädchen dann mehrere Male, zuletzt am 6. 12. 1929 wieder. Sie war zu dieser Zeit übrigens sehr kräftig und gesund. Lungen o. B. Keine auf Tbc. verdächtigen Krankheitssymptome. Etwas blaß. Hglb. 65. Blutsenkung 4 mm/1 Std. *Hamburger negativ.* 10. 12. *Mantoux 2 mg negativ.*

Dieser Fall hat etwas Ähnlichkeit mit Fall 1, indem auch hier ein E. n. in direktem Anschluß an eine Schutzpockenreaktion auftrat, als ob es durch sie hervorgerufen wäre, wozu sich auch eine Varizelleneruption und eine Angina gesellte. Daß eine tuberkulöse Infektion vorlag, halte ich für sehr unwahrscheinlich, da eine vollständige Tuberkulinprüfung unmittelbar nach der Krankheit und eine zweite bis zu 2 mg Tuberkulin bei der Nachuntersuchung nach 1½ Jahren negativ ausfielen, und da sonst nichts vorgekommen war, was für eine Tuberkulose gesprochen hätte.

Fall 5. J. Th., ♀, 6 Jahre, geb. 1. 8. 1922. Einziges Kind. Der Vater hatte 1916 trockene Pleuritis gehabt, seitdem gesund. Verwandte des Vaters waren an Tbc. gestorben, der letzte aber schon vor 20 Jahren, so daß das Kind mit diesen Fällen nicht in Kontakt gekommen sein kann. Die Mutter hatte im Jahre 1926 eine „gewöhnliche" akute Polyarthritis mit E. n. gehabt. Seitdem gesund, ab und zu aber Mahnungen von „Hexenschuß", „Muskelrheumatismus" und ischiasähnlichen Symptomen. Sonst keine Exposition für Tbc. bekannt.

Pat. war seit 1925 oftmals wegen verschiedener Krankheiten in meiner Behandlung gestanden. 1926 Angina + Bronchit. ac. + Lymphad. colli. (*Hamburger* dabei *negativ*) 1925 leichte Poliomyelitis. 1925 Adenoide, Enuresis. 1927 Pertussis. 1928 Ekzem. Außerdem wiederholt rezidivierende Anginen, Hals-Lymphadenitiden und adenoide Beschwerden, die nach Abrasio 1927 aufhörten. Im letzten Jahre war das Kind sehr gesund und blühend.

28. 5. 1929 wurde Pat. in der Schule geimpft. 4. 6. Fieber und Pocken. Hohes Fieber, ungefähr 39—40° bis 7. 6., an welchem Tage die Temperatur nachmittags 36,3° betrug. Am selben Tage wurde Ausschlag an den Beinen bemerkt, weshalb ich am 8. 6. gerufen wurde. Status: Kräftig. Gesunde Farbe und gute Körperfülle. Kein Husten. An der linken Achsel 3 krustenbelegte Impfpocken. Kein Krankheitsgefühl. An der Vorderseite beider Unterschenkel mehrere (6—7) absolut typische, blaurote, empfindliche E.-n.-Effloreszenzen zwischen der Größe einer Haselnuß und eines 2-Öre-Stückes variierend. An der Außenseite des linken Armes eine ähnliche. Lungen: leichte zirka 2-Querfinger-breite Dämpfung rechts hinten, weit unten (Leber?), Atemg. vielleicht etwas abgeschwächt. Keine Milzvergrößerung. In jeder Submax. ein

paar erbsengroße Drüsen (vgl. die Anamnese). Rachen o. B. Gelenke o. B. *Hamburger negativ.*

Temperaturverlauf in den nächsten Tagen:

$$8.\,6.\ \frac{36{,}8}{38{,}1},\ 9.\,6.\ \frac{36{,}4}{36{,}8},\ 10.\,6.\ \frac{36{,}4}{37{,}1},\ 11.\,6.\ \frac{36{,}4}{37{,}3},\ 12.\,6.\ 36{,}7.$$

10. 6. Ausschlag immer noch vorhanden, aber blasser. *Mantoux 1 mg negativ.* 12. 6. Ausschlag fast verschwunden. *Mantoux 3 mg negativ.* 14. 6. Gewicht 25,8 kg. Munter und symptomenfrei.

12. 12. Nachuntersuchung: Das Kind war seit seiner letzten Krankheit frisch und gesund gewesen. Allgemeinzustand gut. Gewicht 26,1 kg (7 Jahre alt). Keine objektiven Veränderungen, speziell nicht von Lungen, Drüsen, Bauch. Niemals Husten. *Hamburger negativ.*

In diesem Falle, der den Fällen Nr. 1 und 4 insofern ähnelt, als das E. n. im Anschluß an eine Vakzineeruption auftrat, besteht ebenso wie in den meisten Fällen von *Lagergren* die Möglichkeit, daß die Patientin einer tuberkulösen Ansteckung ausgesetzt gewesen sein kann. Die Möglichkeit scheint mir jedoch nicht eben groß zu sein, da die Pleuritis des Vaters 13 Jahre zurücklag, und da er seitdem immer gesund war und noch ist.

Ferner ist zu bemerken, daß 1925 eine Tuberkulinprobe ausgeführt wurde (allerdings nur eine Perkutanprobe), ohne daß Patient reagierte. Bemerkenswert ist ferner der so gut wie vollständig fieberfreie Verlauf des E. n. (das übrigens von absolut typischem Aussehen war) und das gänzliche Fehlen von sonstigen Krankheitssymptomen.

Es ist schwerlich zu erklären, weshalb ein fieberfreies, kräftiges, blühendes Kind mit sehr gutem Allgemeinzustand auf Dosen bis zu 3 mg Tuberkulin intrakutan nicht hätte reagieren sollen, wenn sein E. n. durch eine Tuberkulose bedingt gewesen wäre.

Es muß jedoch zugegeben werden, daß die mögliche Exposition für Tuberkulose, der allerdings flüchtige, aber doch sichere Befund an der rechten Lunge, der Umstand, daß keine Röntgenaufnahme gemacht worden war, und daß noch zu kurze Zeit verflossen ist, um den weiteren Verlauf nach der Krankheit mit größerer Sicherheit beurteilen zu können, es unmöglich machen, in diesem Falle mehr zu sagen, als daß Tuberkulose als Ursache der Krankheit nicht ausgeschlossen, aber unwahrscheinlich ist.

Wenn wir auf diese fünf Fälle zurückblicken, so vermissen wir in den Fällen 1, 2 und 4 jegliche nachweisbare Exposition oder Heredität für Tuberkulose. In keinem der Fälle hat das Kind vorher eine Krankheit durchgemacht, die auf Tuberkulose verdächtig erscheinen könnte. Auch nach dem E. n. war keine

Störung im Gesundheitszustande und kein auf Tuberkulose verdächtiges Symptom nachzuweisen. Im ersten Fall wurde das Kind zwei Jahre nach dem ersten E. n. und > 2 Jahre nach dem zweiten (> 4 Jahre nach der ersten Krankheit) untersucht, ohne daß irgendwelche verdächtigen Symptome gefunden werden konnten. Im Falle 2 wurde 3 Jahre nach dem E. n. eine Nachuntersuchung gemacht, und das Kind zeigte keine Krankheitssymptome, es war vielmehr eine beträchtliche Besserung des neuropathischen und „schwächlichen" Allgemeinzustandes zu konstatieren. Fall 4 wurde im Laufe von > 1½ Jahren nach der Krankheit mehrmals untersucht, ohne objektive Befunde zu zeigen; auch von ihr konnte man sagen, daß ihr Allgemeinzustand nach der Krankheit eher besser war als vorher. In allen (4) Fällen, wo bei den Nachuntersuchungen eine Tuberkulinprüfung vorgenommen werden konnte, fiel diese negativ aus. Daß diese letzterwähnten Tuberkulinprüfungen nicht vollständiger gemacht werden konnten, als es geschah, beruht auf dem begreiflichen Verhalten, daß man in der Privatpraxis die Eltern kaum dazu bringt, die Kinder Proben unterziehen zu lassen, von deren Notwendigkeit sie nicht überzeugt sind. Aus ähnlichen Gründen konnte ich — leider — auch keine Röntgenuntersuchung vornehmen, da ja viele die mit einer solchen Untersuchung verbundenen Kosten scheuen (Fall 3 wurde jedoch am Kinderkrankenhause in Gotenburg röntgenuntersucht und gab neg. Befund). Ich glaube jedoch nicht, daß man in Fällen wie diesen der Röntgenuntersuchung gar großen Wert beimessen darf, da es meiner Ansicht nach auch bei eventuellen, auf der Röntgenplatte nachweisbaren Veränderungen in Hilusdrüsen oder Lungen unmöglich sein dürfte, diese trotz negativen Tuberkulinproben, und bei dem Verlauf, den die Fälle nach dem durchgemachten E. n. hatten, für tuberkulös zu erklären.

In einem von den Fällen, dem ersten, dürfte es besonders schwer sein, den Verdacht zu motivieren, daß dem E. n. trotz alledem eine tuberkulöse Infektion zugrunde liegen könnte, und daß z. B. die negativen Tuberkulinproben auf „negativen Phasen" des allergischen Zustandes im Sinne *Kochs* beruhen könnten, da bei diesem Fall nicht weniger als dreimal im Laufe von 2½ Jahren ausgeführte Tuberkulinproben ein negatives Resultat ergaben, und er sich also bei zwei Eruptionen von E. n. in einem solchen anergischen Zustande befunden haben müßte.

Die Fälle 1, 4 und 5 haben merkwürdigerweise gemeinsam, daß hier das E. n. im Anschluß an eine Schutzpockenimpfung

auftrat, ein Verhalten, das erhöhtes Interesse bekommt, wenn wir uns an den oben referierten, von *Tullis* beschriebenen E.-n.-Fall erinnern, der in direktem Anschluß an Blattern aufgetreten war, und bei dem eine rheumatische oder tuberkulöse Ätiologie als ausgeschlossen angegeben wurde.

Im dritten von meinen Fällen konstatierte ich, wie erwähnt, daß die Effloreszenzen von etwas hellerer Farbe und kleiner waren, als man sie sonst bei E. n. zu sehen pflegt. Ferner waren sie sehr zahlreich. Einige größere und für E. n. typische fanden sich jedoch unter den Effloreszenzen. In Anbetracht der Variation, die, wenngleich in geringerem Grade, doch in den meisten Fällen von E. n. vorhanden zu sein scheint, besonders bezüglich Anzahl, Lokalisation und Größe der Effloreszenzen, scheint mir dieses Verhalten keinen Grund zu einem Zweifel an der E.-n.-Natur der Krankheit zu geben, da sie sonst einen für dieses Exanthem typischen Verlauf hatte. Der Umstand verdient jedoch hervorgehoben zu werden und wird auch von *Prag**) in einem Aufsatz über die Klinik des E. n. berührt. Er ist der Ansicht, daß solche Exantheme Beispiele für „Erythema-nodosum-ähnliche Ausschläge bei anderen Krankheiten als Tuberkulose“ seien.

Diese Form von kleinen, hellroten resp. hell-rotvioletten Ausschlägen, die etwas an Urtikaria erinnern, kommen, wie ich mich überzeugen konnte, auch bei sicheren tuberkulösen E.-n.-Fällen vor. Ich sah sie in drei Fällen, die ich referieren will, weil sie mir von einem gewissen Interesse zu sein scheinen; zwei von ihnen hatten sicher tuberkulöse Ätiologie.

Fall 6. J. R. L., ♂, 45 Jahre. Pat. hatte März 1923 ein von einem Arzte konstatiertes E. n. gehabt. Keine rheumatischen oder auf Tbc. verdächtigen Krankheiten in der Anamnese.

Im Februar 1925 hatte er eine Urtikaria, die sich an den Beinen mit einigen größeren Effloreszenzen manifestierte, welche nach Aussage des Patienten von denen seines E. n. nicht zu unterscheiden waren. Seitdem gesund.

Am 15. 6. 1928 erkrankte Pat., nachdem er sich einige Tage unwohl gefühlt und Schmerzen sowie ein Steifigkeitsgefühl in den Beinen gehabt hatte, mit einer Eruption von Ausschlag an diesen. Keine Schmerzhaftigkeit; kein Fieber. Der Ausschlag juckte etwas.

16. 6. Allgemeinzustand des Patienten, der ein großer und kräftiger Mann war, in keiner Weise beeinträchtigt. Temperatur nachmittags 37,3°. *An den Streckseiten beider Beine und Arme* reichliche, dichtsitzende, von erbsen- bis 2-Kronen-große, erhöhte, hellrote, teilweise etwas unregelmäßig

*) Erythema nodosum, ein Beitrag zur Kenntnis seiner Klinik. Svenska Läkaretidningen. 1929. Nr. 40. S. 1161.

geformte Effloreszenzen. Auch einige verstreut an den Waden und Oberschenkeln, gleich über den Knien und auch an der Stirne.

Lungen, Gelenke und Herz o. B. Keine vergrößerten Drüsen. Tuberkulinprobe wurde für diagnostisch wertlos gehalten, weshalb ich keine solche vornahm. Unter weiterer Fieberfreiheit verschwand der Ausschlag im Laufe einiger Tage vollständig.

In diesem Falle haben wir es offenbar mit einem anaphylaktischen, urtikariellen Ausschlag zu tun, der indes in Aussehen und Lokalisation stark an E. n. erinnerte (auch bei E. n. kommen bekanntlich Effloreszenzen an den Waden, Oberschenkeln oberhalb der Knie und an der Stirn vor). Gegen ein echtes E. n. spricht einigermaßen der fieberfreie Verlauf, das etwas atypische Aussehen des Ausschlags und das Jucken. Der Umstand, daß Pat. früher Urtikaria gehabt hatte, machte es wohl auch wahrscheinlicher, daß in diesem Falle eine ungewöhnliche Form von einem anaphylaktischen, urtikariellen Ausschlag vorlag als ein E. n. gewöhnlicher Art. Beachtenswert ist indes die Angabe des Patienten, daß er früher von einem Arzte wegen E. n. behandelt worden war.

Ich möchte in diesem Falle die Diagnose E.-n.-ähnlicher Ausschlag von anaphylaktisch-urtikarieller Natur stellen. Einen Zusammenhang mit Tuberkulose oder Polyarthritis hatte er wahrscheinlich nicht. Anders dürfte es sich diesbezüglich im folgenden Falle verhalten.

Fall 7. J. L., ♂, 1 Jahr, geb. am 16. 9. 1927. Einziges Kind. Die Mutter seit einiger Zeit wegen Sepsis im Krankenhause. Das Kind früher gesund. Entwicklung normal. Mehrere Male Nesselfieber (durch die Milch?). In der Zeit vom 20. 7. bis 20. 8. 1928 war er einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt, indem seine Kinderpflegerin eine offene Lungentuberkulose mit reichlich Bazillen im Sputum hatte. Tuberkulinprobe am 22. 8. noch negativ (von einem anderen Arzt gemacht).

26. 9. 1928 erkrankte der Knabe mit Fieber, nachmittags 38,3°.

Als ich das Kind am 27. 9. untersuchte, fand ich folgenden Status: Groß, kräftig, gute Körperfülle, gesunde Farbe, gut entwickelt, steht, kann mit Unterstützung gehen. Kein Schnupfen oder Husten. Rachen unbedeutend gerötet. Keine Drüsenvergrößerung am Halse. Lungen, Bauch, Trommelfelle o. B. *An jedem Arm in der Ellbogengegend einige kleine urtikariaähnliche Effloreszenzen. An der Innenseite des rechten Knies eine urtikariaähnliche oder E.-n.-ähnliche, erhöhte, kleinere Effloreszenz.*

Die Tbc.-Exposition, der Ausschlag und der sonst negative Befund bei der Untersuchung veranlaßten mich natürlich, eine Tuberkulinprobe *(Hamburger)* zu machen, die stark positiv ausfiel.

Die Diagnose war nun insofern klar, als wir es mit einer Tbc.-Infektion mit sogenanntem Initialfieber zu tun hatten. Damit bestand auch der dringende Verdacht, daß der Ausschlag eine abortive Form von E. n. sei. Besonders

bemerkenswert scheint mir in diesem Zusammenhang die Ähnlichkeit des Ausschlags mit Urtikaria zu sein.

2 Tage danach, am 29. 9., war der Ausschlag vollständig verschwunden. Das Fieber immer noch hoch, 39,6° morgens. Allgemeinzustand herabgesetzt. das Kind recht apathisch. Kein Husten. Die inneren Organe unverändert.

30. 9. Aufnahme in das Carlandersche Krankenhaus, wo eine Röntgenuntersuchung der Lungen vorgenommen wurde. Befund (Dr. *Odquist*): Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt keine sicheren pathologischen Veränderungen. Die Bewegungen der Zwerchfellkuppel frei. Unmittelbar lateral von der Herzspitze eine kurze linienförmige Verdichtung, wahrscheinlich interlobäre Pleuraverdickung.

1. 10. Allgemeinzustand besser. Temperatur weiter hoch. *An den Ellbogen- und Infrapatellarregionen sehr zahlreiche erbsen- bis korngroße, hellrote, erhöhte Effloreszenzen von unverkennbar anaphylaktisch-urtikariellem Aussehen, obgleich teilweise auch an E. n. erinnernd.* Die Angehörigen des Knaben waren davon überzeugt, daß es sich um Nesselausschlag handle, von dem er, wie oben erwähnt, mehrmals Eruptionen gehabt hatte. Anscheinend kein Jucken. Kein Ausschlag an anderen Teilen des Körpers. Sonst nichts Neues im Status.

5. 10. Allgemeinzustand besser. Pat. hustet recht viel. Rachen gerötet. Lungen ohne sichere Veränderungen, vielleicht kurzer tympanitischer Schall links vorn. Ausschlag ganz verschwunden.

An den folgenden Tagen war der Zustand unverändert; die Temperatur variierte zwischen 38—38,6°. Beginnende Gewichtszunahme.

13. 10. Temperatur 38—38,4°. Das Kind hustet viel mit Expektorat. Färbung des Sputums auf Tbc.: keine Tuberkelbazillen. Heute eine *neue Eruption von Ausschlag an den Streckseiten der Arme und Beine, diesmal vollständig typische, erbsen- bis haselnußgroße, erhöhte, blaurote Effloreszenzen von unverkennbarem E.-n.-Typus.*

Dieser Ausschlag verhielt sich in jeder Beziehung wie ein gewöhnliches E. n. Am 17. 10. war er beinahe vollständig verschwunden. Temperatur subfebril. Gute Gewichtszunahme. Ausgezeichneter Allgemeinzustand.

In diesem Fall haben wir es allem Anschein nach mit einem Knaben von „allergischem Typus" zu tun, worauf die wiederholten Eruptionen von Urtikaria in der Anamnese deuten. Er bekommt eine zeitlich ziemlich gut abgegrenzte tuberkulöse Infektion, nach Ablauf der Inkubationszeit ein tuberkulöses Initalfieber mit positiver Tuberkulinreaktion. In drei verschiedenen Eruptionen bekommt er dann Ausschlag an den Prädilektionsstellen des E. n.; von diesen Eruptionen haben die beiden ersten am ehesten den Typus von urtikariellen Ausschlägen, während die unmittelbar darauf folgende dritte Eruption das typische Aussehen des E. n. hat.

Fall 8. 9jähriges Mädchen. Im Februar und November 1927 Bronchopneumonien. Das letzte Mal ein sich hinziehender Verlauf mit Zurückbleiben von Bronchiektasien und Emphysem. Zwei kutane Tuberkulinproben damals

negativ. Nach diesen Erkrankungen oft leichter Husten und schwächlicher Allgemeinzustand; im letzten Halbjahre Besserung.

25. 8. 1929 Erkrankung mit Fieber und Husten. Temperatur wechselnd zwischen 38 und 39°. Am Tage danach Ausschlag an den Beinen. Bei Untersuchung am 29. 8. wies das Mädchen typische große, empfindliche blaurote E.-n.-Effloreszenzen an beiden Unterschenkeln auf. Nichts Objektives an Gelenken, Herz, Drüsen, Bauch. An den Lungen wird ein recht ausgesprochenes Emphysem und leichte Dämpfung an der Basis der linken Lunge konstatiert. Trommelschlegelfinger. *Hamburger* +.

In den nächsten Tagen hielt sich das Fieber zwischen 39—40°, und es kamen mehr Effloreszenzen hinzu, dann ging beides zurück, so daß die Temperatur am 6. 9. subfebril, der Ausschlag beinahe verschwunden war.

In den folgenden 3 Wochen hielt sich die Temperatur die ganze Zeit subfebril, wobei ein Rezidiv von E.-n.-Ausschlag das andere an beiden Armen und Beinen ablöste. *Diese Rezidivausschläge bestanden indes aus fast völlig urtikariaähnlichen kleineren Effloreszenzen* von ziemlich geringer Zahl. Röntgenaufnahme am 10. 10. zeigte Bronchiektasien, kleinere, fleckenförmige Parenchyminfiltrationen im infraklavikularen Dreieck auf beiden Seiten. Hilusadenitiden, besonders auf der linken Seite. Senkung (*Linzenmeiers* Mikrosedimeter): 12. 10. 35 mm/1 Std., 21. 11. 27 mm/1 Std.

Es scheint mir, als ob diese Fälle in hohem Grade für die Auffassung sprächen, daß *der E.-n.-Ausschlag ein anaphylaktisches Hautphänomen von mitunter ziemlich variablem Aussehen ist, auch wenn es sich um sicher tuberkulöses E. n. handelt.*

Daß diese anaphylaktische Hautreaktion in den meisten Fällen durch eine tuberkulöse Infektion hervorgerufen wird, ist im Kindesalter offenbar die Regel, die tuberkulinnegativen Fälle von E. n. sprechen aber meiner Ansicht nach in hohem Grade dafür, daß dies nicht immer der Fall zu sein braucht, sondern daß auch bei anderen Infektionen und Krankheitszuständen allergische Veränderungen im Organismus Veranlassung zum selben Phänomen geben können.

Wie verhält es sich in dieser Beziehung mit den rheumatischen Krankheiten? Können diese überhaupt anaphylaktisch-hyperergische Phänomene hervorrufen?

Die akute rheumatische Polyarthritis wird ja im allgemeinen als eine spezifische Infektionskrankheit aufgefaßt, und die Gelenkveränderungen werden als Ausdruck einer Ferngiftwirkung oder als direkte Wirkung eines spezifischen Virus betrachtet, über dessen Natur wir jedoch immer noch recht wenig wissen. Ein historischer Überblick über dieses Detail ist recht interessant.

Ungefähr bis zum Jahre 1900 wurden von einer Menge von Verfassern als Virus des akuten Gelenkrheumatismus die verschiedensten Mikroorganismen, Kokken aller Art, Bazillen usw.



angegeben, die sie bei akuter Polyarthritis im Blut, in den Gelenken usw. nachgewiesen hätten. In vielen von diesen Untersuchungen waren jedoch die Befunde nach dem Tode gemacht worden, niemals in einem frühen Stadium der Krankheit.

Bullock faßt in einer im Jahre 1906 herausgegebenen Arbeit*) die bis zu dieser Zeit erschienene Literatur ungefähr folgendermaßen zusammen:

In den meisten Fällen von akuter Polyarthritis rheum. und von Endokarditis sind Kulturen sowohl von den Gelenken wie vom Blut steril, und man kann sich des Verdachtes nicht erwehren, daß die positiven Befunde meistens auf Verunreinigungen, symbiotischen oder sekundären Infektionen oder postmortalen Veränderungen beruhen. Nur für eine geringe Anzahl der Mikroorganismen wurde deren Nachweis durch Nachuntersuchungen verifiziert, z. B. Achalmes bazillus, Triboulets, Poynton a. Paines Diplokokkus (später Diplococcus rheumaticus genannt), so daß sie wirklich wenigstens für manche Fälle ernstlich als denkbares Virus in Betracht gezogen werden mußten. *Bullock* schließt seine kritische Übersicht mit der Aufstellung folgender Theorien über die Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus, Theorien, die zu dem in Rede stehenden Zeitpunkte eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich zu haben schienen.

Theorie I. Das rheumatische Fieber ist das Resultat einer Infektion mit einem spezifischen anäroben Bazillus *(Achalme)*.

II. Das rheumatische Fieber ist der Ausdruck einer abgeschwächten, durch Staphylokokken und Streptokokken hervorgerufenen Form von Sepsis *(G. Singer)*.

III. *Das rheumatische Fieber ist nicht durch einen gewissen Mikroorganismus verursacht, sondern Ausdruck einer spezifischen Reaktion dafür prädisponierter Individuen gegen verschiedene Mikroorganismen [Menzer**)]*.

IV: Akutes rheumatisches Fieber ist eine Infektion mit einem spezifischen Diplokokkus *(Poynton* und *Paine, Ainly Walker, Beattie)*.

V: Akutes rheumatisches Fieber ist durch ein noch unbekanntes Virus hervorgerufen (*Pribram, Lenhartz* u. a.).

In einer Arbeit der Engländer *David* und *Robert Thom-*

---

*) Allbutts system of Medicine. Vol. 2. Part I. S. 606. 1906.

**) Kurs. von *N. J.*

*son**) findet sich eine Auseinandersetzung über die letzten (bis zum Jahre 1928) diesbezüglich gemachten Beobachtungen und aufgestellten Theorien, aus der ich folgendes entnehme.

Die allgemeine Ansicht dürfte gegenwärtig die sein, daß die Gelenksymptome auf einer nicht suppurativen Entzündung in den Gelenken beruhen. Diese steht oft in ursächlichem Zusammenhang mit Streptokokkeninfektionen in Rachen und Tonsillen und kann also mitunter kontagiös sein. In vielen Fällen begegnet es großen Schwierigkeiten, das Krankheitsbild gegen andere von den Gelenken ausgehende akute Krankheitssymptome abzugrenzen, die wahrscheinlich nicht zur Gruppe des eigentlichen akuten rheumatischen Fiebers gehören, das heißt *auch das klinische Krankheitsbild ist nicht vollständig distinkt und begrenzt***). Dem Micrococcus rheumaticus (*Poynton* und *Paine*, *Beattie)* dürfte eine gewisse Rolle nicht abgesprochen werden können, der Begriff Micrococcus rheumaticus aber dürfte mehrere Arten von Streptokokken und Diplokokken in sich schließen.

Von bemerkenswerteren Forschern werden außerdem folgende zitiert:

Reisman und *Small****) erklären, der akute Gelenkrheumatismus sei eine infektiöse Krankheit mit einer gewissen Kontagiosität. Oft geht ihm eine Tonsillitis oder Pharyngitis voraus. Blutkulturen von Fällen mit rheumatischem Fieber sind gewöhnlich steril. Aus dem Rachen konnten Verfasser regelmäßig einen Streptokokkus (Diplokokkus) „Streptococcus cardioarthriticus“ züchten (siehe weiter unten). In den Krypten der Tonsillen bei Patienten mit rheumatischem Fieber konnte regelmäßig Streptococcus viridans und Str. haemolyticus nachgewiesen werden. Der Str. cardioarthriticus dagegen bevorzugt die oberflächlichen Teile des Pharynx, die Uvula und den weichen Gaumen; er dringt leicht in die Blutbahn ein und ruft zweierlei Schäden hervor, solche, die auf Salizylsäurebehandlung reagieren, und solche, die gegen diese Behandlung resistent sind. Verf. behandelten 270 Patienten mit gutem Resultat mittels eines

*) An historical survey of researches on the rôle of the streptococci in acut articular rheumatism or rheumatic fever. Monograph. I, Annals of the Pickett-Thomson Research Laboratory. London 1928.

**) Kurs. von *N. J.*

***) Etiology a. Treatment of Rheumatic fever. Soc. Proc. Assoc. Amer. Phys. Washington. Juni 1928. S. 2136. Siehe auch dieselben: Observations bearing on the specificity of streptococcus cardioarthritidis etc. Am. J. of the med. Sciences 175. 1928. S. 638.

Serums, das sie von Pferden und Kühen nach Infektion mit Str. cardioarthrit. gewannen.

*Birkhaug**) isolierte aus Blut und Tonsillen einen Kokkus, der mit dem Str. cardioarthritic. *Smalls* und *Reismans* identisch zu sein scheint, und zeigte, daß *das Toxin* dieses Str. in Fällen von Gelenkrheumatismus eine intradermale Reaktion hervorruft. Er kommt zu der Hypothese, *daß das rheumatische Fieber eine Krankheit ist, die durch verschiedene Arten von toxinbildenden Streptokokken bei Individuen verursacht wird, die überempfindlich (hypersensitiv) sind, und daß sich diese Streptokokkentoxine gewöhnlich in Tonsillenherden bilden***).

Swift, Derrick und *Hitchcock****) gehen noch weiter und sind der Ansicht, *daß das rheumatische Fieber Ausdruck eines hypergischen Zustandes sei, unter dessen Einfluß die Gewebe dieser Patienten auf Toxine verschiedener Mikroorganismen reagieren***).

Dieser Gedanke ist gewiß nicht neu. Er wird schon im Jahre 1913 von *Weintraud* vorgebracht, über dessen Arbeiten †) ich folgende Zusammenfassung geben möchte.

Nach *Pirquets* Untersuchungen über die Serumkrankheit wissen wir, daß mehrere von ihren Symptomen denen der akuten Polyarthritis gleichen, und daß Fieber als Anaphylaxiereaktion entstehen kann; es hängt nur von quantitativen Bedingungen ab, welchen Kurventypus das Fieber annimmt und wie lange es dauert.

Friedeberger ††) zeigte, daß man durch Injektion von Pferdeserum in die Gelenke sensibilisierter Kaninchen Gelenkentzün-

---

*) Bacteriologic Studies of Acute Rheumatic Fever. Soc. Exper. Biol. and Med. Proc. New York. Vol. 24, 1927, S. 541, und Rheumatic Fever. Bacteriologic Studies of a Non-Methhaemoglobin-Forming Streptocccus with special Reference to its Toxin Production. Journ. Infect. Dis. Vol. 40. 1927. S. 549. (Beide zit. nach *Thomson a. Thomson* l. c.)

**) Kurs. von *N. J.*

***) Bacterial Allergy (Hyperergy) to Non-haemolytic-streptococci in its Relation to Rheumatic Fever. Journ. Amer. Med. Assoc. 1928, S. 906 und General Tuberculin-like Reactions in Rheumatic Fever Patients following intravenous Injection of Streptococcus Vaccines och Nucleoproteins. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. Vol. 25. 1928. S. 312.

†) Der akute Gelenkrheumatismus in „Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten" von *Kraus-Brugsch*. Berlin 1913. S. 170ff. — *Derselbe*, Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wschr. Nr. 30. 1913. S. 1381.

††) Über aseptisch erzeugte Gelenkschwellungen beim Kaninchen. Berl. klin. Wschr. 1913. S. 88. (Zit. nach *Weintraud* l. c.)

dungen hervorrufen kann. Man braucht also nur eine Affinität der Bakterienproteine oder des durch die Einwirkung der Bakterientoxine gespaltenen und dadurch wie artfremdes wirkenden Körpereiweißes zur Synovialmembran (Arthrotropie) anzunehmen, um zu verstehen, wie Gelenkentzündungen und deren Rezidive entstehen müssen, wenn von den Bakterienherden neue Toxinmengen oder neue Dosen spezifisch gespaltenen Eiweißes in den Kreislauf geschleudert werden.

Das Vorhandensein spezifischer Streptokokkenagglutinine und -opsonine im Blute von Polyarthritikern [*Tunicliff* *)], wie auch die unzweifelhaften therapeutischen Resultate, die durch Entfernung der Tonsillen erreicht wurden, hält *Weintraud* für eine weitere Stütze dieser Auffassung.

Wir müssen uns nach *Weintraud* die Entwicklung des Symptomenbildes der akuten Polyarthritis so vorstellen, daß anfangs während der Inkubationszeit durch Bakterienproteine und gespaltenes Körpereiweiß eine Sensibilisierung des Organismus erfolgt, welche die Möglichkeit zu allergischer Reaktion gibt. Je nach dem Grade und der Lokalisation sowie nach der Menge der in den Organismus eingedrungenen Bakterienproteine gestalten sich nun die Krankheitssymptome, das Fieber und die Gelenkschwellungen, zu allgemeinen respektive lokalen anaphylaktischen Reaktionen. Diese klingen oft nach einigen Tagen spontan ab oder lassen sich durch Medikamente beeinflussen. Wenn aber immer weiter Bakterien abgetötet werden und ihre Proteine auf den sensibilisierten Organismus wirken, so entstehen neue Fieberbewegungen, und es werden neue Gelenke angegriffen. Eine Immunität kommt weder gegen Bakterienproteine noch gegen Bakterien zustande, solange der Organismus keine Schutzkräfte hat, um die Antigene zu unschädlichen Substanzen abzubauen.

Auch *Eckstein* **) äußert in ähnlicher Weise die Auffassung, daß die Gelenksymptome beim akuten Gelenkrheumatismus Ausdruck einer allergischen Gelenkreaktion seien.

Diese Theorie ist natürlich nicht ohne Widerspruch geblieben, und *Thomson* und *Thomson* schließen ihre obenerwähnte Arbeit mit einer Darlegung ihrer von *Swift*, *Derrick* und *Hitchcock* abweichenden Ansicht. Sie meinen, daß das rheu-

*) The opsonic index in acute articular rheumatism. J. of inf. 1909. VI. S. 346. (Zit. nach *Weintraud* l. c.)

**) Die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. Rheumaprobleme. G. Thieme, Leipzig 1929. S. 21.



matische Fieber trotz alledem durch einen spezifischen Streptokokkus hervorgerufen sein muß, der in verschiedenen Organsystemen, z. B. in Gelenken, Herzen, Lungen, Haut usw. typische Schäden hervorruft. Die Krankheit ist gewöhnlich durch Rachenveränderungen eingeleitet oder gefolgt, und ist bis zu einem gewissen Grade kontagiös. Wahrscheinlich dringt das Virus von den Tonsillen in den Organismus ein, und die Verf. sind der Ansicht, daß die sogenannten Aschoffschen Körper Lokalisationen des Virus sind. Sie behaupten, die meisten Verfasser seien derselben Auffassung wie sie selbst, daß das spezifische Virus ein Streptokokkus ist, die Frage könne aber nicht als entschieden betrachtet werden. Die Verfasser geben schließlich zu, daß die Theorie, welche die rheumatische akute Polyarthritis als Ausdruck einer Allergie respektive Hyperergie gegen Streptokokken- oder andere Toxine betrachtet, vieles von Interesse bietet und verdient, Gegenstand weiterer Studien zu werden

Wie aus obigem Überblick ersichtlich ist, herrscht noch keine Einigkeit über die Ätiologie der akuten Polyarthritis. Für unsere Darstellung ist es indes sehr interessant, daß der Gedanke in der letzten Zeit Anhänger fand, daß die *Gelenksymptome der Krankheit vielleicht als anaphylaktische oder hyperergische Phänomene zu betrachten sind, und daß diese Phänomene wahrscheinlich nicht nur von einem bestimmten Allergen, sondern von verschiedenen hervorgerufen werden können.* Sicher ist, daß man durch diese Theorie einerseits dafür eine Erklärung erhält, daß man gewöhnlich vergeblich nach dem Virus im Gelenkexsudat usw. sucht, anderseits eine Erklärung der für die akute Polyarthritis so charakteristischen Flüchtigkeit des lokalen Symptomenbildes, des sogenannten Wanderns der Symptome von einem Gelenk zum anderen, und ferner auch für die zweifellos vorhandene Variabilität des Krankheitsbildes bei dem akuten Gelenkrheumatismus, eine Variabilität, die so groß ist, daß man sich mitunter fragt, ob alles, was mit dem Namen Polyarthritis rheumatica acuta bezeichnet wird, wirklich dieselbe Krankheit ist. Wenn man die Sache vom obenerwähnten Gesichtspunkte betrachtet, würde eine Anzahl von Varianten der Krankheit sowohl von den verschiedenen Arten des Infektionsvirus als von der verschiedenen allergischen Reaktionsweise des menschlichen Organismus bei verschiedenen Individuen bedingt sein.

Wir wissen, wie oben erwähnt, seit langem, daß die Gelenke Prädilektionsstellen für anaphylaktische Reaktionen sind, wie

z. B. bei gewissen Formen von Nesselfieber, Serumkrankheit usw., mitunter mit, mitunter ohne Exanthem. Mitunter sieht man auch Formen von Gelenkkrankheiten, die an der Grenze zwischen den erwähnten zweifellosen anaphylaktischen Gelenkveränderungen und dem sogenannten Gelenkrheumatismus stehen, oder wenn man es so ausdrücken will, Übergänge zu diesem bilden. Ich will hier ein paar interessante typische Fälle für diese beiden Gruppen aus meiner eigenen Erfahrung anführen.

Fall 9. E. G. L., 49 Jahre, geb. am 16. 5. 1877.

Im Jahre 1923 hatte Pat. einmal eine rasch auftretende Schwellung der Nase und der Region um beide Augen gehabt, so daß „die Augen ganz zugeschwollen waren"; sie verschwand auch sehr rasch (Quinckes Ödem?).

Seit mehreren Jahren traten wiederholt Schwellungen in verschiedenen Gelenken auf, bald in dem einen, bald im anderen, mitunter in mehreren auf einmal. Niemals Fieber, aber recht starke Schmerzen.

Er war immer ein ausgesprochener Feinschmecker gewesen und gibt selbst mit beinahe naivem Zynismus zu, daß das ganze Interesse seines Lebens in Essen und Trinken bestehe. Er kann stundenlang ganz allein sitzen und schmausen; besonders ist er für Konserven, Schaltiere (Hummer), Austern, Kaviar, geräucherten Lachs, Aal usw. eingenommen.

Das erste Mal sah ich den Patienten am 22. 6. 1926. Er hatte damals seit ein paar Tagen Schwellung und subjektive Beschwerden in mehreren Gelenken. So war das linke Handgelenk bedeutend geschwollen, ebenso das rechte Kniegelenk und beide Fußgelenke. In den angegriffenen Gelenken deutliches Exsudat mit periartikularem Ödem und mäßigen Schmerzen (u. a. fiel es ihm schwer zu gehen). Mäßige Bewegungseinschränkung. Pat. war fieberfrei und war es auch zu Hause gewesen, nachmittags Temperatur 37,4°. Herz o. B. Gesundes Aussehen. Sehr groß und kräftig. Bedeutende Adipositas.

24. 10. 1926. Um 9 Uhr nachmittags begannen ganz plötzlich Schmerzen im linken Fußgelenk, so daß Pat. nicht auf dem Fuß gehen konnte. Kein Fieber, aber Gefühl von Hitze im ganzen Körper. 29. 10. Der Zustand subjektiv besser, es bestand aber immer noch eine bedeutende Schwellung mit Hydrops im linken Fußgelenk und leichte Bewegungseinschränkung. Temperatur vormittags 37°.

Nach einigen Aphenilinjektionen gingen die Gelenksymptome rasch zurück, und nach einer Woche war er symptomfrei. Überzeugt davon, daß es sich um einen anaphylaktischen Hydrops handelte, schlug ich dem Pat. eine Serie Tuberkulininjektionen vor, um ihn zu desensibilisieren und womöglich Rezidive zu verhindern, die Pat. im Laufe von einigen Monaten erwartete. (In den letzten Jahren war nämlich ein solches Intervall zwischen dem Auftreten der Gelenksymptome die Regel gewesen.) Er bekam mit einer Anfangsdosis von 1/10000 mg A. T. 18 Tuberkulininjektionen, 2 wöchentlich, und fühlte sich zu Ende der Kur „betreffs seiner Gelenke so wohl, wie er sich seit seiner Jugendzeit nicht mehr gefühlt hatte". Es wurde ihm Vorsicht mit dem Genuß von Krustazeen angeraten.

Er war nun bis zum Mai 1927 rezidivfrei, nach seiner Angabe die längste rezidivfreie Zeit, die er seit vielen Jahren gehabt hatte.

Am 16. 5. beging Pat. seinen 50. Geburtstag mit einem richtigen Festmahl, bei dem er trotz des Verbotes (das er bisher beachtet hatte), reichlich Hummer aß. 19. 5. Beginn von Steifigkeit, Schmerzen und Schwellung im rechten Kniegelenk. 21. bis 22. 5. Des Nachts starke Schmerzen. Am 22. 5. morgens hatte sich ein bedeutender Hydrops im Kniegelenk sowie intensive Empfindlichkeit entwickelt, und er war nicht imstande, auf dem Beine zu stehen. Bei Untersuchung zeigte sich, daß die Haut um das Gelenk gespannt und gerötet war; bedeutende Bewegungseinschränkung infolge der Schmerzen. Keine Temperatursteigerung.

Bei Kalzium-Adrenalin-Medikation, Ruhe und Umschlägen gingen die Symptome nach einigen Tagen in dem betreffenden Gelenk zurück, jedoch nur, um in vollständig gleicher Weise im rechten Fußgelenk einzusetzen. Nachdem die Symptome hier einige Tage später abgeklungen waren, begannen sie schließlich im linken Handgelenk, das am 13. 5. stark geschwollen war, aber dem Patienten immerhin nicht so starke Beschwerden verursachte wie die beiden vorher angegriffenen Gelenke. Die ganze Zeit hindurch kein Fieber. Ungefähr nach 1 Woche war Pat. vollständig symptomfrei.

Am 22. 12. sah ich den Pat. wieder, als er um ein Attest für eine Lebensversicherung ersuchte. Ich berichtete in dem Attest im Detail über seine Gelenkkrankheit und hob hervor, daß sie meiner Ansicht nach nicht als ein Gelenkrheumatismus im gewöhnlichen Sinne aufzufassen sei. Es half jedoch nichts. Der Antrag auf Lebensversicherung wurde abgeschlagen. Die Krankheit wurde nach Mitteilung des Patienten als „Gelenkrheumatismus" aufgefaßt.

25. 4. 1928. Pat. sucht mich wieder auf. Er hatte seit einiger Zeit Steifigkeit, leichten Schmerz und Krepitationen bei Bewegungen im linken Handgelenk und in den Fußgelenken gefühlt. Sonst hatte er seit Mai 1927 kein Rezidiv der Krankheit gehabt. Bei Untersuchung konnten leichte Einschränkung der Dorsalflektion im linken Handgelenk mit unbedeutenden Krepitationen konstatiert werden; keine Schwellung. Unbedeutende Krepitationen in den Fußgelenken, sonst aber kein objektiver Befund an diesen Gelenken. Nach einer Zeit der Ruhe und Kalzium-Adrenalin-Salizylsäure-Medikation war Pat. wieder symptomfrei und hat seitdem bis jetzt (ich sah ihn zuletzt im Sommer 1929) keine Gelenkbeschwerden mehr gehabt.

Daß es sich hier um eine anaphylaktische Gelenkkrankheit handelt, scheint mir klar zu sein. Dafür sprechen unter anderem der fieberfreie Verlauf, die mitunter ziemlich unbedeutenden subjektiven Symptome, die im Kontrast zu den großen objektiven Gelenkveränderungen standen, ein wahrscheinliches *Quincke*-sches Ödem in der Anamnese, und schließlich der Umstand, daß eine therapeutisch-prophylaktische Wirkung anaphylaxieherabsetzender Mittel respektive entsprechender Diät nicht ausgeschlossen erschien.

Mehrere Male hatten die akuten Attacken einen ausgeprägt monartikularen Charakter gehabt, aber ein paar der von mir beobachteten Nachschübe hatten mehrere Gelenke gleichzeitig angegriffen, wie bei einer Polyarthritis, und bei der letzten Unter-

suchung waren die Symptome eher vom Charakter einer beginnenden chronischen Arthritis. Bezeichnend ist auch, daß man die Krankheit bei der Lebensversicherungsgesellschaft als einen „Gelenkrheumatismus“ aufgefaßt hatte.

Fall 10. **A. J. J., 2 Jahre, geb. am 19. 12. 1926.**

Einziges Kind. Geburtsgewicht 3300 g. 9 Monate an der Brust, dann gemischte Kost. Zähne im 8. Monat, Laufen mit 14 Monaten. Im Sommer 1928 Darmkatarrh und sekundäre Anämie, weshalb das Kind am hiesigen Kinderkrankenhause in Behandlung kam.

Seit dem Sommer 1928 hatte Pat. (der Beschreibung nach) nesselausschlagähnliche Eruptionen an Händen und Beinen mit wiederholten Nachschüben gehabt. Im Anschluß an diese Perioden von Ausschlag war er „steif“ in den Beinen, und jedesmal konnte eine deutliche Schwellung der Hand- und Fußgelenke beobachtet werden. Die Symptome waren nach kürzerer Zeit abgeklungen.

Als ich das Kind am 10. 10. 1928 zum ersten Male sah, hatte es nach einem neuen Nachschub von Nesselausschlag, der Ende September begann, ziemlich starke Schwellungen in den Hand-, Fuß- und Kniegelenken. Bei Untersuchung am genannten Tage konstatierte ich folgenden Status: Bleich. Hgl. nach Tallquist 40—50. Gewicht 11500 g. Temperatur 37,6° (vormittags). Reichliche Strophuluseffloreszenzen an verschiedenen Stellen des Körpers, teilweise mit zentralen Blasen. Starke Schwellung der Hand- und Fußgelenke. Bedeutende Schwellung mit Erguß im linken Kniegelenk (Ballottement der Patella), eine leichtere im rechten Kniegelenk. Das Gehen macht Schwierigkeiten.

Pat. wurde auf eine gegen Urtikaria gerichtete Diät gestellt und bekam Kalk, Adrenalin und Salizylsäure intern. Er hatte eine mäßige, unregelmäßige Temperatursteigerung (ungefähr 38°). Bettruhe.

17. 10. Die Schwellung der Gelenke hat etwas nachgelassen. Die Gelenke gegen Berührung oder bei Bewegungen nicht empfindlich. Die Urtikaria hielt mit neuen Nachschüben an. Neopankarpine 3mal täglich 5 Tropfen.

25. 10. Die Urtikaria verschwunden, die Gelenksymptome geringer. 15. 11. Noch leichte Schwellung und Ballottement der Patella im linken Kniegelenk, etwas ödematöse periartikulare Schwellung um die Handgelenke. Gang gut, kein Hinken.

23. 11. Ausschlag auf dem Rücken, am ehesten scharlachähnlich; Ausbreitung und Intensität sehr rasch variierend.

28. 11. Gewicht 12200. Hgl. 50—60. Das Kind geht und läuft umher, hinkt nicht. Kniegelenke sehr unbedeutend geschwollen. Um die Handgelenke und auf dem Handrücken starkes Ödem und eingeschränkte Beweglichkeit, besonders bei Dorsalflexion. Pat. wurde jetzt eine Zeitlang massiert, bekam Fe und Quarzlichtbehandlung, wobei sich der Allgemeinzustand besserte. Temperatur konstant subfebril. 3. 1. 1929: Guter Allgemeinzustand, Hgl. 60 bis 70. Fast keine Schwellung der Handgelenke. Die Kniegelenke jedoch unverändert, was den Patienten nicht hindert, sich völlig ungestört zu bewegen, umherzuspringen und zu spielen. Die Massage wurde dann ungefähr bis zum 1. 2. fortgesetzt, um welche Zeit die Eltern aus eigenem Antrieb sowohl damit als auch mit Neopankarpine aufhörten, weil keine den Eltern merkbare Symptome von den Gelenken mehr vorhanden waren.

Ungefähr am 5. 2. bekam Pat. ein neues Rezidiv von Urtikaria über den ganzen Körper (angeblich hatte er keine von den in der Urtikariadiät verbotenen Nahrungsmittel erhalten) und in unmittelbarem Anschluß hieran wieder Schwellung der Hand- und Fußgelenke sowie der Kniegelenke. Er mußte zu Bett liegen, da aber am 17. 2. Fieber (39,5°) konstatiert wurde, und dieses in den nächsten Tagen nicht zurückging, wurde ich am 20. 2. gerufen. Es war nun zu konstatieren: mäßige Rachenrötung, keine vergrößerten Drüsen am Halse. Lungen, Trommelfelle o. B. Im Harn keine Veränderungen (auch nicht im Sediment). Cor und Abdomen o. B. Starke Schwellung beider Hand-, Knie- und Fußgelenke. Pat. konnte kaum auf den Beinen stehen, nicht gehen. Die Gelenke waren nicht empfindlich.

Bettruhe, Umschläge, Salizylsäure, Kalk, Atophan hatten keinen Effekt, weder auf die Gelenksymptome, die eher zunahmen, noch auf die Temperatur, die auf und ab schwankte, aber selten unter 38° hinunterging.

Weiterhin wurden dann Injektionen mit Schwefelkollobiase, Ephetonin per os, Tuberkulininjektionen ohne merkliche Wirkung versucht.

4. 3. Status: Das Fieber die ganze Zeit hindurch recht hoch, zwischen 38°, 39° und 40° schwankend. Die Handgelenke bedeutend geschwellt mit blassem, hartem Ödem auf den Handrücken. Die meisten Fingergelenke geschwollen. Die Kniegelenke mäßig geschwollen, ebenso die Fußgelenke, mit Ödem auf den Fußrücken. Bemerkenswert war die auffallende Symmetrie aller Gelenkschwellungen. Recht starke, gleichfalls symmetrische, erbsen- bis kaffeebohnengroße Drüsen in Axillen, Leisten und Supraklavikulargruben. Die Milz ein Querfinger breit unterhalb vom Rippenbogen palpabel. Gewicht 10970. Allgemeinzustand, Hautfarbe und Appetit schlechter als vorher.

Noch am 26. 3. war der Zustand unverändert, dann hatte ich keine Gelegenheit, den Fall weiter zu verfolgen, da die Eltern sich, wahrscheinlich wegen des schlechten therapeutischen Resultates, an einen anderen Arzt wendeten. Auf eine Anfrage im Elternhause des Kindes nach einiger Zeit wurde angegeben, daß dieser Kollege die Krankheit als „einen gewöhnlichen Gelenkrheumatismus auffaßte", und daß der Zustand des Knaben jetzt besser war.

In diesem Falle fragt man sich wirklich: Ist er ein Fall von akutem Gelenkrheumatismus oder nicht? Es scheint wahrscheinlich, daß die Krankheit eine infektiöse Ursache hat, wenigstens deutet das hohe Fieber darauf und ferner die allmählich eintretende Vergrößerung von Milz und Lymphdrüsen. Das Krankheitsbild, wie es sich beim letzten Status bot, entspricht am ehesten der sogenannten *Still*schen Krankheit*) in einem frühen Stadium, eine seltene Form von chronischer Polyarthritis bei Kindern, wahrscheinlich infektiöser Natur.

Gleichzeitig kann man sich indes dem Eindruck des unverkennbaren Einschlages von anaphylaktischen Phänomenen nicht verschließen, die in Form der geschilderten, bei jeder neuen

*) Vgl. Ein Beitrag zur Kenntnis der Stillschen Krankheit, *Nicolai Johannsen*. Acta Paed. Vol. II. S. 357.



Manifestation der Krankheit auftretenden urtikariellen respektive strophulusähnlichen Ausschläge, entweder als Vorboten einer neuen Attacke oder mit dieser parallel laufend, zum Krankheitsbild hinzutreten.

Ich möchte die Krankheit als subakute, rezidivierende Polyarthritis von atypischer Natur (*Still*sche Krankheit?) mit anaphylaktisch-allergischem Einschlag diagnostizieren.

Um die Frage des recht unklaren Krankheitsbildes und der wahrscheinlich heterogenen Ätiologie der „akuten rheumatischen Polyarthritis" weiter zu beleuchten, will ich mit einigen Worten die nunmehr vielenorts herrschende Ansicht bezüglich des Zusammenhanges zwischen *Tuberkulose* und Polyarthritis, sowohl der akuten wie der chronischen berühren; danach würden die letztgenannten Krankheiten zum größeren oder geringeren Teil die Tuberkulose als Grundätiologie haben.

*C. Reitter**) teilt mit, daß von 60 Fällen mit akutem Gelenkrheumatismus alle außer 9 auf Tuberkulin reagierten. Mehrere Patienten bekamen nach einer positiven Mantouxreaktion Rezidiven von Gelenksymptomen, was, wie Verf. erinnert, auch eine häufige Beobachtung während der sogenannten Tuberkulinbehandlungsära war. Diese Tuberkulinrezidiven reagierten günstig auf Salizylsäure.

*Sig. Magnusson***) ist der Ansicht, daß in der überwiegenden Zahl der von ihm beobachteten Arthralgien und Polyarthritiden bei Tuberkulösen eine tuberkulöse Ätiologie wahrscheinlich ist.

H. Bergstrand äußert sich in der Diskussion nach einem von ihm gehaltenen Vortrag „Die neue Lehre von der Entstehung der Tuberkulose vom allgemeinen pathologischen Gesichtspunkte"***) dahin, daß der akute Gelenkrheumatismus seiner Ansicht nach sicher oft tuberkulöser Natur sei.

Wilkinson†) glaubte feststellen zu können, daß viele Fälle von unbestimmteren Gelenkbeschwerden tuberkulöser Art sind, „tuberkulotoxisch", ohne der Ausdruck dessen zu sein, was man

*) Der Anteil der Tuberkulose am akuten Gelenkrheumatismus. Vortrag in der „Sitzung d. Ges. d. Ärzte in Wien am 9. 3. 1928". Münch. med. Wschr. 1928. S. 630.

**) Tuberkulöser Gelenkrheumatismus und einige Bemerkungen über Erythema nodosum. Vifilstadir Sanat. Island. Beiträge z. Klinik. d. Tuberkulose. Bd. 68. H. 4/5.

***) Svenska Läkaresällskapets förhandl., 5. März 1929. S. 152.

†) The Affinities between Rheumatism and Tuberculosis. Brit. Med. Journ. 1928. S. 749.

unter Gelenktuberkulose zu verstehen pflegt. Er sagt: „Es erscheint wahrscheinlich, daß viele sogenannte ‚rheumatische Affektionen', die nicht auf antirheumatische Behandlung reagieren, in Wirklichkeit Manifestationen einer chronischen Tuberkulose sind.“ Auch mit Schmerzen und Schwellung verbundene Gelenkaffektionen sind nach *W.* oft tuberkulöser Natur. Er hebt hervor, daß er gute Resultate bei Behandlung eines solchen tuberkulösen Rheumatismus mit Tuberkulin erreichte. (Tuberkulin ist bekanntlich auch, wie besonders *Storm van Leeuwen* zeigte, ein ausgezeichnetes, antianaphylaktisches Mittel. Anm. von *N. J.*)

Kußmaul, Powell, Templé, Leveran (1876), *Maylord, Dieulefoy, Griffon, Elbe* (1908), *Melchior**) publizierten Fälle von sogenannter tuberkulöser Polyarthritis von akuter, subakuter und chronischer Natur.

*Löwenstein***) ist es gelungen, in einer Reihe von Fällen mit akutem Gelenkrheumatismus Tuberkelbazillen aus dem Blute zu züchtigen.

Daß die Tuberkulose ganz sicher Veranlassung zu akuten Gelenksymptomen geben kann, die in hohem Grade dem akuten Gelenkrheumatismus gleichen, dafür sprechen unter anderem die Fälle, wo bei ziemlich sicherem tuberkulösem E. n. Gelenksymptome auftraten, die mehr oder weniger vollständig mit dem Symptomenbilde der akuten Polyarthritis übereinstimmen.

Ich will hier über einige solche Fälle berichten, von welchen einer von *Wallgren****) mitgeteilt wurde, während ich die anderen selbst beobachtete.

In *Wallgrens* Fall handelte es sich um eine 27 jährige Frau. Die Mutter hatte Tuberkulose, wahrscheinlich seit zwei Jahren. Eine 30 jährige Schwester bekam im Jahre 1924 E. n. Danach wurde sie kränklich, hustete, und wurde wiederholt von einem Arzte untersucht, der indes erklärte, die Lungen seien gesund. Im Jahre 1926 konstatierte ein anderer Arzt eine schwere Lungentuberkulose mit Bazillen im Sputum, und Pat. wurde im selben Jahre (1926) in eine Tbc.-Heilstätte aufgenommen. Um Weihnachten 1926 erkrankten zwei von den anderen Schwestern

---

*) Alle zitiert nach *Husler* in Pfaundler und Schloßmanns Handbuch der Kinderh. 3. Aufl. 1923.

**) Vortr. bei dem 2. internationalen Kongreß der Kinderärzte in Stockholm 1930. (Verhandl. S. 187.)

***) Die Ätiologie des sog. rheumatischen Erythema nodosum. Göteborgs Läkaresällskaps förhandlingar, 12. Mai 1927. S. 41.

(19 respektive 15 Jahre alt) und 3 Tage danach ein 12 jähriger Bruder an E. n. Die Krankheit dauerte unter Fieber zirka 14 Tage, verlief aber ohne Gelenkschmerzen. Drei Wochen später bekam Pat. (27 Jahre alt, also die zweitälteste von den Geschwistern) Erythema nodosum. Anfänglich unbedeutendes Fieber und Krankheitsgefühl. Eine Woche nach Beginn der Krankheit setzten indes in verschiedenen Gelenken Schmerzen ein, die so schwer waren, daß Pat. weder Arme noch Beine zu rühren vermochte. Gleichzeitig weiter unaufhörliche Rezidiven des E.-n.-Ausschlages. Die Gelenke nicht augenfällig angeschwollen, aber stark schmerzhaft. Die vom Arzt verordneten Salizylpräparate ohne Effekt. Erst nach zirka 3wöchiger Bettruhe ließen die Schmerzen etwas nach, und bei Untersuchung 5 Wochen nach der Erkrankung waren sie nahezu verschwunden. Pat. wies keine objektiven Symptome von den Gelenken oder vom Herzen auf; auf Tuberkulin reagierte sie, ebenso wie ihre Geschwister, positiv. Bei Röntgenuntersuchung aller Familienmitglieder konnten nur bei dem 12jährigen Bruder Veränderungen nachgewiesen werden, nämlich eine große Hilusverdichtung auf der rechten Seite.

Wallgren ist, wie es scheint mit vollem Recht, der Ansicht, es liege keine Veranlassung vor, zu bezweifeln, daß auch bei dem Patienten, dessen Krankheitsbild mit ausgesprochenen Gelenksymptomen von dem der anderen Geschwister abwich, die Krankheitsursache in der Lungentuberkulose der Mutter und der ältesten Schwester zu suchen sei. Nach *Wallgren* spricht diese Krankengeschichte dafür, daß auch die tuberkulöse Form des E. n. unter dem Bilde einer rheumatischen Krankheit verlaufen kann, falls das Individuum „für rheumatische Schmerzen disponiert ist". Und daß die Patientin eine solche Disposition hatte, sieht *Wallgren* durch die Angabe bestätigt, daß sie im Anschluß an eine Scharlacherkrankung im Jahre 1918 auch an schweren Gelenkschmerzen gelitten hatte.

Im folgenden soll nun über meine eigenen Fälle berichtet werden.

Fall 11. A. S., ♀, 29 Jahre, geb. am 26. 6. 1898. Der Vater starb an Tbc., als Pat. 1½ Jahre alt war. Die Mutter gesund, zwei Geschwister ebenfalls. Eine Schwester war an epidemischer Influenza gestorben. Deren drei Kinder gesund. Von Krankheiten hatte Pat., soviel bekannt ist, Masern durchgemacht. Niemals Gelenkrheumatismus. In den letzten Jahren oft Halsentzündung, zuletzt 14 Tage vor der jetzigen Krankheit.

21. 6. 1927. Pat. bemerkt an zwei Stellen des rechten Unterschenkels kleine rote Effloreszenzen, die sich vergrößerten und empfindlich waren.

Am 23. 6., also 2 Tage danach, schwoll vormittags das linke Handgelenk ziemlich rasch an. Kein Fieber. Keine stärkere Bewegungseinschränkung, trotzdem die Hand im Laufe des folgenden Tages weiter stark anschwoll und etwas rot wurde. In den letzten 24 Stunden war das Gelenk jedoch recht „steif" und schmerzte ziemlich stark.

25. 6. Beginn gleicher Symptome im rechten Handgelenk, die jedoch noch nicht in gleichem Grade entwickelt sind wie die am linken Handgelenk. Weiter kein Fieber. Die ganze Zeit außer Bett. Kein Husten.

Status am 25. 6. Groß, kräftig, von gesundem Aussehen. Kein Krankheitsgefühl. Temperatur (nachmittags) 37,5°. Gelenke: Das linke Handgelenk bedeutend angeschwollen; Bewegungen bedeutend eingeschränkt, aber recht wenig schmerzhaft. Pat. fühlt sich „steif" im Gelenk. Starke Rötung und Hitze in der geschwellten Partie. Auf der geröteten Haut etwa 20 erbsenbis korngroße urtikariaähnliche Effloreszenzen, die aber nicht jucken; sie haben eine gewisse Ähnlichkeit mit *kleinen* E.-n.-Effloreszenzen, sind aber intensiver rot als solche*).

Das rechte Handgelenk weist ähnliche Veränderungen, aber geringere Schwellung und weniger Ausschlag auf.

Am rechten Bein 5—6 große, typische, empfindliche E.-n.-Effloreszenzen, am linken Bein 2 kleinere. Kein Ausschlag an den Vorderarmen.

Lungen, Herz, Rachen o. B. Keine vergrößerten Drüsen. *Hamburger positiv*. Behandlung: Salizylsäure. Ca. Umschläge.

5. 7. Schwellung in den Handgelenken etwas zurückgegangen, ebenso die E.-n.-Effloreszenzen, die aber noch vollständig deutlich sind. Fieberfrei. Mäßige Schmerzen in den angegriffenen Gelenken, am meisten bei Bewegungen.

9. 7. Keine Schmerzen in Ruhe oder bei Bewegungen. Von der Schwellung ist nur noch ein leichtes periartikulares Ödem zurückgeblieben, oberhalb der Handgelenke und um die Fußgelenke herum, sowohl auf dem Fußrücken wie auf den Unterschenkeln. Die anderen Gelenke o. B. Cor o. B.

22. 7. Die Gelenke o. B. und ohne Beschwerden. Kein Ausschlag. Auch sonst keine Krankheitssymptome.

Ich sah Pat. später, am 10. 3. 1928, wieder, als sie mich wegen muskelrheumatischer Schmerzen im Rücken und in einem Beine aufsuchte, welche Schmerzen aber rasch zurückgingen. Sonst war die Pat. damals gesund. Gelenke, Herz, Lungen o. B.

In diesem Falle haben wir ja eine sichere tuberkulöse Infektion vor uns, die wahrscheinlich im Säuglingsalter der Pat. durch den an Tuberkulose gestorbenen Vater übertragen worden war. Sonst kann man indes über diesen Fall verschiedener Meinung sein. Ich bin überzeugt, daß es viele gibt, die ihn ohne weiteres als ein E. n. mit nachfolgendem „Gelenkrheumatismus" gedeutet hätten. Man kann indes die Gelenksymptome der Pa-

*) Solche akzidentelle Ausschläge beobachtete ich bei einigen anderen Fällen von E. n., und sie sind auch in der Literatur erwähnt, z. B. von *Arborelius* (l. c.). (Vgl. auch die Verhandl. am II. internat. Kongreß für Kinderheilkunde in Stockholm 1930.) (Diskussion nach den E.-n.-Vorträgen.)



tientin offenbar nicht als eine typische, akute rheumatische Polyarthritis betrachten, wenigstens nicht als „rheumatisches Fieber“, da sie ja während der ganzen Zeit kein Fieber hatte. Anderseits ist freilich ein fieberfreier Verlauf auch etwas, was wir bei tuberkulösem E. n. nicht zu finden pflegen. Ich bin am ehesten geneigt, den Fall trotzdem für ein auf tuberkulöser Basis stehendes E. n. zu halten, möchte aber nicht unterlassen, den „allergischen Typus“ hervorzuheben — wenn man sich so ausdrücken darf —, den der Fall zeigt, und der zunächst durch den fieberfreien Verlauf, die stark ödematösen Gelenkschwellungen mit relativ geringen Schmerzen und Bewegungseinschränkung, sowie das urtikariaähnliche Exanthem an den Händen gekennzeichnet ist.

Mein nächster Fall ist diesem ganz ähnlich:

Fall 12. H. A., ♀, 26 Jahre, geb. am 20. 12. 1900. Keine Heredität und, soweit bekannt, keine Exposition für Tbc. 1923 Blutarmut.

Sonst im allgemeinen gesund, bis auf einige Kinderkrankheiten, an die Pat. sich nicht näher erinnert. Niemals Gelenkrheumatismus.

Seit 3 Wochen einige große, blaurote, empfindliche „mückenstichähnliche“ Effloreszenzen an beiden Unterschenkeln und einige kleinere an den Außenseiten der Arme. Seit 14 Tagen zunehmende Schwellung der beiden Fußgelenke, die sich so steigerte, daß sie sich etwas auf den untersten Teil der Unterschenkel erstreckte. Pat. hatte kein Fiebergefühl (die Temperatur nicht gemessen) und sehr geringe Schmerzen in Ruhe, stärkere, wenn sie ging, was ihr sehr schwer fiel, besonders wegen der Steifigkeit in den beiden Gelenken. Andere Gelenke waren nicht angegriffen. In der nächsten Zeit, die Pat. weiter außer Bett verbrachte, blaßte der Ausschlag mehr und mehr ab und war in den letzten Tagen vor der Untersuchung verschwunden.

Status am 5. 7. 1927. Allgemeinzustand gut. Gesundes Aussehen. Temperatur (nachmittags) 37,3°. Keine Schmerzen in den Gelenken bei Ruhe. Jetzt kein Ausschlag mehr sichtbar.

Gelenke: Arm-, Hand- und Kniegelenke o. B. Beide Fußgelenke bedeutend geschwollen. Exsudat. Die Schwellung erstreckte sich etwas auf die Unterschenkel hinauf, weniger hinunter auf den Fußrücken. Geringe Bewegungseinschränkung. Keine Schmerzen bei Bewegungen in den Gelenken. Gang ziemlich unbehindert.

Lungen und Herz o. B. Keine Drüsenvergrößerungen. *Hamburger positiv.*

Die Behandlung bestand in Bettruhe, Salizylsäure, Ca, Watteumschläge mit Salizylsäuresalbe und Massage. 15. 7. Pat. subj. und obj. symptomfrei, ohne Schwellung oder Beschwerden von den Fußgelenken. Temperatur die ganze Zeit afebril oder leicht subfebril. Ich habe die Patientin, die aufgefordert worden war, sich bei eventuellem Rezidiv oder Symptomen von Kräfteherabsetzung, Fieber, Abmagerung oder Husten zur Untersuchung einzufinden, nicht wiedergesehen.

Epikritisch verweise ich bezüglich dieses Falles auf das über den vorigen Gesagte. Ich habe auch in diesem Falle den Ver-

dacht, daß ihr E. n. (etwas anderes dürfte ihr Ausschlag wohl kaum gewesen sein) durch ihre tuberkulöse Infektion bedingt war, betone aber auch in diesem Falle den torpiden, ödematösen, reaktionslosen Typus der Gelenkveränderungen und den fieberfreien Verlauf, der ihnen einen atypischen Zug verleiht, selbst wenn man auf den ersten Blick geneigt wäre, sie für den Ausdruck einer akuten rheumatischen Polyarthritis zu halten.

In diesen beiden Fällen sind Tuberkuloseinfektion, E.-n.-Ausschlag, polyarthritische und ich möchte sagen andere anaphylaktische Phänomene (Urtikariaausschlag) in einer Weise miteinander verwoben, daß man nicht weiß, wo das eine aufhört, und das andere beginnt.

Den folgenden Fall aus meiner Praxis halte ich dagegen für einen ziemlich reinen Fall von „tuberkulöser akuter Polyarthritis".

Fall 13. H. A. J., ♂, 16 Jahre, geb. am 25. 6. 1913. Die Eltern gesund. Jüngere Schwester gesund. Soweit bekannt, keine Exposition für Tbc. Pat. hat Scharlach, Varizellen und Parotitis durchgemacht, sowie im Alter von 8 Jahren eine akute fieberhafte Erkrankung, die nach Aussage des Arztes mit einer „Verdichtung" der einen Lunge verbunden gewesen sein soll.

Pat. war kränklich, nachdem er ungefähr vom 1. April 1929 eine fieberhafte Erkrankung durchgemacht hatte, die von den Eltern als Masern*) aufgefaßt worden war; er fühlte sich müde und hatte schlechten Appetit.

15. 5. 1929. Fieber 38,6—39,3°, Kopfschmerzen und Husten. Status am 17. 5.: Allgemeinzustand kaum herabgesetzt. Temperatur 37,8—39°. Leichter Schnupfen, Kopfschmerzen. Lungen: keine Dämpf. Etwas abgeschwächtes Atmen rechts vorn. Rachen o. B. Keine Halsdrüsenvergrößerung. Nebenhöhlen, Gelenke, Bauch, Harn o. B. Keine Meningitissymptome. Kein Exanthem. *Hamburger positiv.*

Dieser Zustand blieb eine Woche ungefähr unverändert. Die Temperatur hielt sich im allgemeinen bei 39—39,5°. Die Milz nicht vergrößert.

25. 5. Widal negativ für Typhus, Parathypus, Gärtner und Bang. Pat. bekam die ganze Zeit hindurch kleinere Dosen Azethylsalizylsäure und Antipyrin.

In der Nacht vom 25. bis 26. 5. stellten sich starke Gelenkschmerzen und Steifigkeit in beiden Handgelenken ein. Bei Untersuchung am 26. 5. wurde starke Schwellung mit bedeutendem Exsudat in den beiden Handgelenken, starken spontanen Schmerzen und intensiver Empfindlichkeit konstatiert. Die geringste aktive oder passive Bewegung ruft stärkste Schmerzen in den angegriffenen Gelenken hervor, die auf Kissen immobilisiert werden müssen. Die anderen Gelenke o. B. Cor: Grenzen 11 + 3 cm. Ziemlich starkes systolisches Blasegeräusch über dem ganzen Herzen; kein Frémissement. Kein Schnupfen. Keine Empfindlichkeit über den Sinus. Rachen blaß. Keine

*) Wahrscheinlich eine schwerere Form von Rubeola, welche Krankheit zu dieser Zeit in Gotenburg verbreitet war.



geschwellten Drüsen am Halse. (Azethylsalizylsäure 3×1 g. Salenalumschläge.)

28. 5. Gelenkschwellung und Schmerzen (die in den letzten Nächten den Schlaf hinderten) geringer. Keine anderen Gelenke angegriffen. Temperatur 38,8—39°. Appetit äußerst schlecht.

Die Temperatur begann jetzt zu sinken und betrug am 30. 5. 37,6—36,7°. Gelenkschwellung vollständig zurückgegangen. Die anderen Gelenke o. B. Cor unverändert. Geringe Akz. des 2. Pulm.-Tons. Keine sicheren Veränderungen an den Lungen.

6. 6. Fortschreitende Besserung des Allgemeinzustandes. Guter Appetit. Vollständig afebril. Lungen o. B. Cor unverändert.

13. und 14. 6. Temperatursteigerung auf 38—39°, ohne sonstige Veränderung des Krankheitsbildes. 15. 6. wieder fieberfrei.

18. 6. Etwas blaß und abgemagert, sonst aber guter Allgemeinzustand. Hgl. 65. Gewicht 49,1. Milz nicht palpabel. Blutsenkung (*Linzemeiers* Mikrosedimeter) 40 mm/1 Std.

Röntgenuntersuchung der Lungen: Bedeutende Hilusdrüsentuberkulose in beiden Hili mit gut abgegrenzten Drüsenpaketen ohne Verkalkungen.

In diesem Falle besteht kein Zweifel darüber, daß das hohe Fieber, das in den ersten 10 Tagen — von einer Milzvergrößerung abgesehen — praktisch genommen von keinen objektiven Symptomen begleitet war, auf einer Hilusdrüsentuberkulose beruhte. Die Gelenkerkrankung wiederum entspricht in allen Beziehungen dem Symptombild eines akuten Gelenkrheumatismus. Die Krankheit schien auch auf mäßige Dosen von Salizylsäure zu reagieren. Man kann sich des Gedankens nicht erwehren, daß die Gelenksymptome im Zusammenhang mit der tuberkulösen Krankheit standen, an der Pat. wahrscheinlich gerade zu dieser Zeit litt, und vielleicht ein Teilphänomen von ihr waren. Zu beweisen ist eine solche Vermutung jedoch nicht.

Meiner Erfahrung nach macht es den Eindruck, als ob es ziemlich schwer wäre, Fälle mit Polyarthritis und E. n. zu finden, wo sich jeglicher Zusammenhang mit Tuberkulose sicher ausschließen läßt. Ich kann mich nicht erinnern, einen solchen Fall erlebt zu haben. Bei oberflächlicher Betrachtung hält man es mitunter für ausgeschlossen, daß eine Tuberkulose am Krankheitsbilde beteiligt ist, schließlich kommt aber gewöhnlich der eine oder andere Umstand zum Vorschein, der es unmöglich macht, einen Zusammenhang mit Tuberkulose auszuschließen. Es folgen hier zwei Beispiele solcher Fälle.

Fall 14. A. P., 30jährige Frau. Seit 3 Wochen krank mit empfindlicher Schwellung mehrerer Gelenke und hohem Fieber; in der letzten Woche Ausschlag an den Beinen. Bei Untersuchung am 17. 1. 1926 wies Pat. einen typischen E.-n.-Ausschlag an beiden Beinen und starke Schwellung mit Exsudat in den beiden Fußgelenken sowie Fieber auf. Am Herzen deutliche

Dilatation, systolisches Blasegeräusch. Das Ganze bot also das klassische Bild eines rheumatischen E. n. Pat. wurde in das Sahlgrensche Krankenhaus geschickt, wo man indes bald ein von mir übersehenes frühes Stadium einer doppelseitigen Lungentuberkulose entdeckte, welche die rheumatische Ätiologie für das E. n. wie für die Gelenksymptome, zwar nicht unmöglich, aber doch diskutabel macht.

Fall 15. G. K., 21 jährige Frau. Keine Tbc.-Heredität. Nach eigener Angabe in der Augenabteilung des städtischen Krankenhauses zu Gothenburg wiederholte Male wegen einer skrophulösen Augenkrankheit behandelt. Im Alter von 7 Jahren Drüsen am Halse. Im letzten halben Jahre oft Müdigkeit und schlechter Appetit; Pat. hatte die ganze Zeit hindurch gearbeitet; keine Abmagerung.

26. 12. 1928 erkrankte Pat. mit Schwellung und Schmerzen in den Fußgelenken. 28. 12. Ausschlag an beiden Beinen. Kein Fieber.

Als ich am 9. 1. 1930 die Pat. untersuchte, hatte sie ein gesundes Aussehen, gute Körperfülle. An der Vorderseite beider Unterschenkel im Abblassen begriffener Ausschlag, der allem Anschein nach als E. n. aufgefaßt werden mußte. Im linken Fußgelenk Schwellung, Schmerz, Schmerzhaftigkeit bei Bewegungen und Ödem auf dem Fußrücken. Geringere ähnliche Veränderungen im rechten Fußgelenk. Die anderen Gelenke, Herz, Lungen o. B.

Diffuse zentrale Trübung der Cornea dx.

S. R. nach *Linzenmeiers* Mikromethode: 40 mm/1 Std.

Pirquet negativ. Hamburger negativ. Mantoux 0,1 und 3 mg negativ.

13. 1. Röntgenuntersuchung der Lungen: Keine auf Tbc. verdächtigen Veränderungen in den Drüsen oder im Lungenparenchym.

Die Veränderungen gingen unter Ruhe und Umschlägen sowie „antirheumatischer“ Behandlung im Laufe eines Monats langsam zurück.

Dann gesund bis zum 19. 4., an welchem Tage sie mit Fieber von 38,8° und E. n. am rechten Arm erkrankte, worauf in den nächsten Tagen immer mehr Eruptionen an Armen und Beinen folgten.

Status am 22. 4.: Guter Allgemeinzustand und gesundes Aussehen. Keine subj. oder obj. Symptome von den Gelenken. Ungewöhnlich große, reichliche und empfindliche E.-n.-Effloreszenzen an Armen und Beinen, einige auch im Gesicht. Lungen, Herz o. B. Episkleritis am rechten Auge. Fieber 38—39°. *Hamburger positiv.*

Pat. wurde ins Sahlgrensche Krankenhaus geschickt, wo sie im Laufe von 3 Wochen gesund wurde. Eine dort vorgenommene Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte keine Veränderungen im Lungenparenchym oder in den Drüsen. Während des ganzen Spitalaufenthaltes keine Gelenksymptome. Hohe S. R. noch bei der Entlassung.

Soweit bekannt, keine Expos. für Tbc. zwischen den beiden E.-n.-Erkrankungen.

Hier liegt es natürlich nahe, anzunehmen, daß das erste E. n. nicht tuberkulös, sondern vielleicht rheumatisch war, da weder stethoskopisch, noch durch Röntgenuntersuchung oder Tuberkulin eine tuberkulöse Infektion nachgewiesen werden konnte.

Der Umstand indes, daß Pat. als Kind wiederholte Male in einem Krankenhause wegen einer skrophulösen Augenkrankheit behandelt worden war und Drüsen am Halse gehabt hatte, daß sie Maculae am betreffenden Auge behalten hatte und bei einem neuen E. n. 4 Monate danach auf Tuberkulin reagierte, machen es unmöglich, mit Sicherheit auszuschließen, daß auch das erste E. n. eine tuberkulöse Genese hatte. Was die negativen Tuberkulinreaktionen betrifft, würde man dann am ehesten anzunehmen haben, daß sie durch eine „negative Phase" im tuberkulösen allergischen Zustande bedingt waren.

Meine Erfahrung erhebt natürlich nicht den Anspruch, zur Bestreitung des Vorkommens eines rheumatischen E. n. zu berechtigen, ich habe im Gegenteil oben Umstände hervorgehoben, die eine rheumatische Genese des E. n. theoretisch möglich und denkbar machen. Ich möchte nur hervorheben, wie schwer es ist, besonders bei Erwachsenen, bei welchen die Tuberkulinempfindlichkeit so ausgebreitet ist, Fälle zu finden, wo eine rheumatische Ätiologie des E. n. sich einwandfrei beweisen läßt. Anderseits dürfen wir natürlich nicht vergessen, daß eine positive Tuberkulinreaktion bei einem Individuum, besonders einem Erwachsenen oder einem älteren Kinde, keineswegs einen Beweis dafür ausmacht, daß die Krankheitssymptome, die dieses Individuum aufweist, alle tuberkulöser Ätiologie sind.

Betreffs der *chronischen Polyarthritis* ist die Ansicht jetzt immer verbreiteter, daß sie auf ferntoxischen Wirkungen von Infektionsherden beruht, die — gewöhnlich durch Streptokokken — in Pharynx, Tonsillen, kariösen Zähnen, Sinus, Darm entstanden sind. Aber auch hier scheinen andere Krankheiten eine ätiologische Rolle spielen zu können, zum Beispiel Autointoxikationen bei Stoffwechselstörungen und Tuberkulose, wie wir sie zum Beispiel von dem Krankheitsbilde kennen, das unter dem Namen Poncets chronische tuberkulotoxische Polyarthritis geht, ein Krankheitsbegriff, der allerdings bezweifelt wird, aber anscheinend nicht leicht zu beseitigen ist, wie aus den Mitteilungen neuer Fälle in der Literatur hervorgeht.

Bevor ich meine Arbeit abschließe, möchte ich noch einige Worte über ein *wiederholtes Auftreten von E. n.* sagen.

Daß ein Individuum nicht nur einmal, sondern mehrere Male ein E. n. durchmachen kann, ist sicher. Als ein gegen die tuberkulöse Ätiologie des E. n. sprechendes Moment wurde her-

vorgehoben, daß das E. n. nicht „rezidivieren“ könnte, wenn es wirklich ein Ausdruck des Umschwunges der Allergie zwischen einem anergischen und einem allergischen Stadium der tuberkulösen Infekion wäre, da eine tuberkulöse Allergie nach der bisher meist verbreiteten Ansicht für das ganze Leben bestehen bleibt.

Es dürfte indes nicht ausgeschlossen sein, daß die bei Tuberkulose im Kindesalter entstandene Allergie mit der Zeit verloren gehen kann, um bei einer eventuellen Reinfektion in den Jugendjahren oder später wiederzukehren.

Auf diese Weise läßt sich *vielleicht* folgender Fall einer wiederholten Erkrankung an E. n. erklären, obgleich mir die tuberkulöse Ätiologie des zweiten E. n. bei diesem Patienten keineswegs sicher zu sein scheint.

Fall 16. 41 jährige Frau. Im Alter von 7 Jahren E. n. Im Januar 1929 kam Pat. wegen eines vollständig typischen E. n. und wegen akuter rheumatischer Polyarthritis mit typischen Gelenksymptomen, Fieber und nachfolgendem Vit. org. cordis in meine Behandlung. Bei Röntgenuntersuchung wies sie verkalkte Drüsen in beiden Hili, Adhärenzen an beiden Basen und mangelhafte Diaphragmabeweglichkeit auf; keine frischen Veränderungen.

Etwas anders müssen folgende Fälle von rezidivierendem E. n. erklärt werden.

Fall 17. 6 jähriges Mädchen mit Expos. für Tbc. in der Anamnese. Im Frühjahr 1924 ärztlich diagnostiziertes E. n. Seit Dezember 1924 Keuchhusten. 11. 1. 1925 zum zweiten Male E. n. mit Fieber und typischen Effloreszenzen. Pirquet +.

Fall 18. 6 jähriges Mädchen mit Expos. für Tbc. in der Anamnese. Im Sommer 1926 im Infektionskrankenhause in Gotenburg wegen E. n. behandelt. Dort erklärte man, sie „habe eine tuberkulöse Drüsenschwellung in der Brust“. November 1927 Erkrankung an Masern. 8. 11. fieberfrei. 12. 11. Erkrankung an einer ärztlich diagnostizierten Pleuritis. 14. 11. E. n. Hamburger +. In der rechten Lunge bedeutende Veränderungen, die nach der Röntgenuntersuchung am ehesten als epituberkulöse (perifokale) Infiltration diagnostiziert werden können.

Fall 19. 5 jähriges Mädchen. Heredität und Exposition für Tuberkulose unsicher. Mai 1924 E. n. Anf. November desselben Jahres Erkrankung an Keuchhusten. 29. 11. Zum zweiten Male typisches E. n. Hamburger +. Phlyktänen (die später wiederholte Male rezidivierten).

In diesen drei Fällen kann ja kaum die Rede von einem spontanen Erlöschen der tuberkulösen Allergie sein, hier scheint vielmehr die Annahme plausibler, daß der Umschwung im allergischen Zustande durch allergieerlöschende Krankheiten hervorgerufen war, wie Keuchhusten resp. Masern. Eine tuberkulöse

Ätiologie des E. n. erscheint mir sowohl für die Primäraffektion als für die „Rezidiven" unzweifelhaft zu sein.

Schwieriger scheint es mir im folgenden Fall das E. n. mit einem Umschwung in einer eventuellen tuberkulösen Allergie in Zusammenhang zu bringen.

Fall 20. 35jährige Frau. Keine Heredität oder Expos. für Tbc. Keine tuberkulösen Krankheiten in der Anamnese. Drei gesunde Kinder. 1925 das erstemal E. n., kurzdauernd; Pat. lag 2 Tage zu Bett. Dann in jedem Frühjahr ein Rezidiv von E. n. Als ich die Pat. am 12. 5. 1928 sah, hatte sie seit 3 Wochen rezidivierende E.-n.-Eruptionen an beiden Beinen. Die Effloreszenzen ließen bezüglich eines typischen Aussehens nichts zu wünschen übrig. Sonst gab die Untersuchung negative Resultate. Tuberkulinprobe und Röntgenaufnahme wurden verweigert. Die Patientin, die ich persönlich kenne, war seitdem subjektiv gesund.

Auch der von mir im Anfang dieser Arbeit zuerst erwähnte Fall (Fall 1) wies, wie wir uns erinnern, ein Wiederauftreten der Krankheit auf und war beide Male bei vollständiger Tuberkulinprüfung tuberkulinnegativ; auch sonst keine Anhaltspunkte für Tuberkulose.

In der Diskussion nach dem obenerwähnten Vortrag *Wallgrens**) erwähnte *A. Lichtenstein* einen Fall, der die Mutter eines seiner Patienten betraf. Sie hatte seit längerer Zeit wiederholte Male bei der Menstruation vollständig typische E.-n.-Eruptionen bekommen.

In solchen Fällen von wiederholtem E. n. auf der tuberkulösen Ätiologie zu beharren, halte ich nicht für berechtigt. Hier ist es wahrscheinlich richtiger, nach dem gegenwärtigen Standpunkte der E.-n.-Frage das Vorhandensein anderer ätiologischer Momente anzunehmen.

Ich wollte mit dem oben Gesagten folgende Auffassung über die umstrittene Ätiologie des E. n. stützen:

1. Die beiden sich immer noch gegenüberstehenden Ansichten, von welchen die eine von denjenigen vertreten wird, die im E. n. eine tuberkulöse Krankheit sehen, die andere von denjenigen, nach deren Ansicht sie einen ätiologischen Zusammenhang mit akutem Gelenkrheumatismus hat, sind nicht unvereinbar.
2. Vollständig deckt jedoch sicherlich keine von diesen Auffassungen die Ätiologie der Krankheit E. n., ob wir nun

*) Sydsvenska pediatriska föreningens Sitzung 9. Mai 1929.



unter E. n. hauptsächlich den für die Krankheit typischen Ausschlag verstehen, oder ob wir, um eine Krankheit mit diesem Namen bezeichnen zu können, auch das Vorhandensein von anderen Krankheitssymptomen, zum Beispiel von Fieber, fordern. Das heißt, mit anderen Worten, es gibt Fälle von klinisch sicherem E. n., die eine tuberkulöse Ätiologie haben, und *solche, die nicht mit Tuberkulose in Zusammenhang stehen.* Die Möglichkeit, daß sich unter den letzterwähnten Fälle mit sogenannter rheumatischer Ätiologie finden, dürfte man gegenwärtig nicht mit Bestimmtheit ausschließen können.

3. Der Ausschlag „Erythema nodosum" ist ein allergisches Hautphänomen, das in der unvergleichlich überwiegenden Anzahl der Fälle bei Kindern und wahrscheinlich in den meisten Fällen auch bei Erwachsenen durch ein aus einem tuberkulösen Prozeß stammendes Allergen hervorgerufen wird und als solches vielleicht eine mit der Pleuritis und den Phlyktaenen verwandte Erscheinung ist. Die außer dem Ausschlag für dieses *tuberkulöse Erythema nodosum* bezeichnenden Symptome, die besonders von *Ernberg* in erschöpfender Weise geschildert wurden, sind gleichfalls durch den tuberkulösen Prozeß verursacht (tuberkulöses [Initial]-Fieber, Stenosesymptome von den Bronchien usw.).

4. In seltenen Fällen bei Kindern, und auch bei Erwachsenen, kommt jedoch E. n. vor, das nicht durch Tuberkulose, sondern durch *andere Krankheiten oder allergiehervorrufende Prozesse* verursacht ist, wenn diese menschliche Organismen von einer gewissen allergischen Konstitution, einer gewissen allergischen Reaktionsweise treffen. Eine derartige Krankheit kann wahrscheinlich die akute rheumatische Polyarthritis sein. Andere sind möglicherweise Krankheiten wie Varizellae, Variola, Vakzinationsfieber, Angina u. a. Auch bei diesen Formen von E. n. sind diejenigen Symptome, die außer dem E.-n.-Ausschlag die Krankheit klinisch kennzeichnen (Fieber usw.), gleichfalls durch die ursächliche Grundkrankheit hervorgerufen. So dürften die Gelenksymptome beim angeblichen rheumatischen E. n. als hyperergisch-anaphylaktische Parallelphänomene des E.-n.-Ausschlages zu bezeichnen sein.

5. Der größte Teil der E.-n.-Fälle, die angeblich auf rheumatischer Basis stehen, sind indes sicher tuberkulös, und die sie begleitenden Gelenksymptome sind zweifellos als anaphylaktische Gelenkreaktionen zu betrachten, die durch die tuberkulöse Grundkrankheit hervorgerufen und also gleichfalls als allergische Parallelphänomene des E.-n.-Ausschlages aufzufassen sind. Die Tuberkulose ist nämlich wahrscheinlich *eine* der Ätiologien der akuten rheumatischen Polyarthritis, oder kann jedenfalls mit Gelenksymptomen einhergehen, die von dieser Krankheit schwer oder nicht zu unterscheiden sind.
6. Bei jedem Fall von E. n. sollte seine ätiologische Natur, sofern sie festgestellt ist, im Namen betont werden, zum Beispiel durch Bezeichnungen wie „tuberkulöses E. n.", „rheumatisches E. n.", „E. n. non tuberculosum", „postinfectiosum" oder dgl.

Literaturverzeichnis.

1) Svenska Läkartidn. Nr. 33. 1927. S. 970. — Nord. Kongr. für interne Med. in Kopenhagen. 1927. — 2) Acta Medica. Vol. 66, 1927, S. 337, und Diskussionsäußerung zu Wallgrens Vortrag „Ett bidrag till frågan om knölrosens inkubationstid" („Ein Beitrag zur Frage der Inkubationszeit des Erythema nodosum") in der Pädiatr. Sektion der Sv. Läkaresällskapet 6. 11. 1926 (siehe auch sonstige einschlägige Literatur). — 3) Acta Tubercul. scand. Bd. 3. 1927. S. 1. — 4) Klinik der Tuberkulose. — 5) Norsk Magasin for Laegevidenskaben. Nr. 10. 1928. — 6) Forhandl. i Norsk Pediatrisk Selskab, 10 mai 1928. — 7) The Affinities between Rheumatisme and Tuberkulosis. Brit. med. J. 1928. S. 749. — 8) *Moro,* zit. aus Hamburger in Pfaundler und Schloßmanns Handb. d. Kinderh. 1923. — 9) *Husler,* dasselbe Handbuch. — 10) Med. Klin. N. Amer. Bd. 12. 1928. S. 49. — 11) A small outbreak of erythema nodosum, Lancet, Okt. 1927. — 12) l. c. — 13) Considerations sur l'erytheme noueux. Acta Paediatr. Vol. V. 1926. S. 225. — 14) Über die Inkubationszeit des Erythema nodos. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 43. H. 4—5. — 15) Eine Schul-Endemie von Erythema nodosum. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 117. 1927. — 16) Quelques cas d'érythème noueux soumis, avant l'éruption, a une examination radiographique et à la preuve de tuberculine. Acta Paediatrica. Vol. IV. 1925. S. 183. — 17) Klin. Studien über die Tuberkuloseinfektion bei Erwachsenen, bes. m. Hinsicht auf das Vorkommen von Primärinfektionen. Svenska Läkaresällsk. Handl. 1930. S. 115. — 18) Knölros hos sjuksköterskor. Sv. Läkaretidn. Nr. 33. 1930. S. 1043. — 19) Forhandl. i Norsk Paediatr. Selskap. 10. Mai 1928.

Sonstige einschlägige Literatur.

Arborelius, Erythema nodosum bei erwachsenen Männern. Acta med. Vol. 66. 1927. S. 377. — *Derselbe,* Erythema nodosum und Infektionskrank-

heiten. Acta med. Vol. 68. 1928. S. 151. — *Derselbe,* Om ätiologien till erythema nodosum. Hygiea 1928. S. 265. — *Comby,* L'erytheme noueux chez les enfants. Arch. de méd. des enfants 1923. Nr. 6. (Ref. Jahrb. J. K. 1925.) — *Faerber* u. *Boddin,* Erythema nodos. und Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 106. 1924. S. 293. — *Josefsson,* Initiala exanthem och enanthem vid tbc. Sv. Läkaretidn. 1927. S. 970. — *Kundratitz,* Zur Frage der Ätiologie des Erythema nodosum. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 113. 1926. S. 155. — *Landau,* Erythema nodosum und rheumatische Affektionen. Acta Paed. 1927. Bd. 6. S. 402. — *G. Lindberg,* Om erythema nodosum. Hygiea 1923. — *Prag,* Erythema nodosum (bidrag till kännedomen om dess klinik). Sv. Läkaretidning. 1929. S. 1161. — *Ringertz.* Contribution à la question de la tuberculose et de l'érytheme noueux. Acta Paed. Vol. 9. 1929. S. 54. — *A. Tow,* Erythema nodos. and phlyctenular conjunctivitis in a case of hilus gland tuberculosis. Arch. of Pediatr. Bd. 45. 1928. S. 687. — *Wallgren,* Über Verschlechterung resp. Manifestwerden von Hilustuberkulose im Anschluß an Eryth. nodos. Brauers Beitr. Bd. 57. 1923. H. 1. — *Derselbe,* Erytheme noueux et lymphomes tuberculeux du cou. Separat vom Verf. ohne Angabe der Zeitschrift. — *Derselbe.* Erythema nodos. och tuberculos. Nord. Med. Tidskr. 1929. — *Derselbe,* Initial fever and tuberculosis. Amer. J. of Dis. of Ch. Bd. 36. 1928. S. 702.

III.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
[Direktor: Prof. *H. Kleinschmidt*].)

Die normale Blutumlaufsdauer und Kreislaufgröße in den ersten beiden Lebensjahren.

Von

H. SECKEL.

Zur Messung der Kreislaufzeit oder Blutumlaufsdauer im tierischen Organismus sind seit etwa 100 Jahren von physiologischer sowohl wie von klinischer Seite sehr zahlreiche Methoden erdacht und erprobt worden, die sämtlich auf dem gleichen Prinzip beruhen: Es wird durch Injektion oder Inhalation ein leicht nachweisbarer Fremdstoff an bestimmter Stelle in die Blutbahn gebracht und die Zeit registriert, die bis zu seinem Erscheinen an mehr oder minder entsprechender Kreislaufstelle verstreicht. Beim *menschlichen Säugling und jungen Kinde* muß die Mehrzahl dieser Methoden — wie die Durchsicht der folgenden Tabelle 1 beweist — von vornherein als praktisch undurchführbar erscheinen. Denn ganz abgesehen von den rein tierexperimentellen und einigen anderen Verfahren, die umstritten, nicht unbedenklich oder zu kostspielig sind (Nr. 1 bis 6, 10), kommen leider die sogenannten Farbstoffmethoden wegen der dabei notwendigen *doppelseitigen* Venenpunktion im frühesten Kindesalter nicht in Betracht. Aber auch die Kalzium-Injektionsmethode, die mit *einer* Punktion auskommt, führt beim Säugling nicht weiter, da sie sich auf die Fähigkeit zu subjektiven Angaben über Hitzeempfindungen stützt. — Es lag daher nahe, die 1929 von *Soma Weiß*[19]) beschriebene, gegenwärtig von *Wollheim*[20]) an Erwachsenen nachgeprüfte *Histamin-Rash-Methode,* die von beiden Mängeln frei ist, für pädiatrische Fragestellungen nutzbar zu machen. In der Tat erwies sich uns nach tastenden Vorversuchen das Histamin, in den vorgeschriebenen Dosen intrasinuös injiziert, bei Kindern der ersten beiden Lebensjahre als vollkommen unschädlich und regelmäßig

Tabelle 1. *Methoden der Blutumlaufszeitbestimmung.*

Nr.	Autoren (Jahr)	Injizierter Fremdstoff	Nachweis des Fremdstoffs	Geprüfter Kreislaufabschnitt	Art der Probanden	Minimale Umlaufszeit in sek. (Durchschnitt)
1	*Ed. Hering*[1]) (1829) *K. Vierordt*[2]) (1858) *L. Hermann*[3]) (1883) vgl. *Landois*[4]), *Höber*[5]) (1930)	Ferrocyansalze intravenös	Berlinerblau-Reaktion im Blut	Vena jugularis — Vena jugularis	Pferd Hund Ziege Kaninchen, Katze Mensch (berechn.)	31,5 16,7 14,1 7,0 23,1
2	*Smith* (zit. n. *Höber*)[5])	Taubenblut intravenös	Mikroskopie (ovale Zellen)	nicht referiert	Säugetiere	—
2a	*E. Meyer* (1892) zit. n. *Kisch*[6])	Methämoglobin-halt. Blut intravenös	Spektroskopie	wie 2	wie 2	—
3	*G. N. Stewart*[7]) (1893)	1—2 ccm 2,5% NaCl-Lösung intravenös	Messung des Leitungswiderstandes im Blut	Vena jugularis — Vena jugularis	Kaninchen (2 kg)	5,1
3a	*S. O. Romm*[8]) (1924)	2—5 ccm 5—10% NaCl-Lös. intravenös	wie 3 (exaktere Messung)	Vena jugularis — Vena jugularis	Hund (17—21 kg)	9—13 (11)
4	*Franck* u *Alwens*[9]) (1910)	20% Wismutöl intravenös	Beobachtung im Röntgenschirm	Vena femoralis — Atrium dextr.	Hund (6 kg) Kaninchen	16—18 6
5	*G. N. Stewart*[10]) (1928)	Methylenblaulösung intravenös	Ophthalmoskopie	Vena jugularis — Retinalarterie	Kaninchen	—
6	*A. Bornstein*[11]) (1912)	Inhalation von 5—7% CO_2 in Luft	Registrierung der Atemtiefe	Lungenkapill. — Atemzentrum (= 1/2 Kreislauf)	Mensch	11,5—16,5
7	*E. Koch*[12]) (1922)	1 ccm 2% Fluoreszeinlösung intravenös	Fluoreszenz im Plasma	Vena cubitalis — Vena cubitalis	Mensch	12—25 (21)
8	*O. Klein* u. *Heinemann*[13]) (1929)[14])	8—10 ccm 1% Kongorotlösung intravenös	Kolorimetrie	Vena cubitalis — Art. radialis	Mensch	8—12
8a	*Heilmeyer* und *Riemschneider*[15]) (1930)	wie 8	Stufenphotometrie	Vena cubitalis — Vena cubitalis	Mensch	15—25 (21)
9	*Hirschsohn* u. *Mändl*[16]) (1922)	5 ccm 10% $CaCl_2$-Lösung intravenös	Hitzeangaben der V.P.	Vena cubitalis — Hautkapillaren	Mensch a) Kopf b) übriger Körper	8, 7—14 (9) 12—26 (15)
9a	*H. Kahler*[17]) (1930)	wie 9	wie 9	wie 9	Mensch a) Hände b) Füße	14—27 17—36
10	*Blumgart* und *Yens*[18]) (1927)	0,5 ccm Radiumhaltige Lösung intravenös	Strahlungsmessung am Arm	Vena cubitalis — Art. cubitalis	Mensch	14—24 (18)
11	*Weiß, Robb* und *Blumgart*[19]) (1929)	0,001 mg pr. kg Histamin intravenös	Beobachtung der Gesichtsrötung	Vena cubitalis — Gesichtskapillaren	Mensch	13—30 (23)
11a	*Verfasser* (1930)	wie 11	wie 11	Sinus longitudin. — Gesichtskapillaren	Säuglinge 2. Lebensjahr	14—17 (14,9) 13—22 (17,6)

im Sinne der Gesichtsrötung wirksam, so daß es zur Bestimmung der *Blutumlaufsdauer* in dem angegebenen Alter verwendet werden kann. In jedem Falle wurde der Histamininjektion die *kolorimetrische Blutmengenbestimmung* vorausgeschickt, wodurch es unter Ausschaltung von allgemeinen Kreislaufwirkungen des Histamins gelingt, auch im Säuglingsalter die *gesamte Zirkulationsgröße*, d. h. das Minuten- und Schlagvolumen des Herzens, indirekt zu ermitteln.

Bezüglich der pharmakologischen Kreislaufwirkungen des *Histamins* sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von *Dale*[21]), *E. P. Pick*[22]), *Krogh*[23]), *Ebbecke*[24]), *Lewis*[25]), *Feldberg* und *Schilf*[26]) sowie *Küpper*[27]) verwiesen. Nur so viel sei erwähnt, daß die mit dem Rash verbundene Erweiterung der Hautarteriolen und -kapillaren durch *rein lokale* Reize und Reflexmechanismen zustande kommt, also ohne Beteiligung des Zentralnervensystems mit seinen längeren Bahnen und Reaktionszeiten. Die Dosis des injizierten Histamins ist so niedrig gewählt, daß die Reizschwelle desselben nur in den besonders leicht ansprechenden Gefäßen der Gesichtshaut überschritten wird, während in den übrigen Hautgefäßprovinzen und Körperorganen der Reiz im allgemeinen unterschwellig ist.

I. Methodik.

Die Untersuchungen erfolgten morgens nüchtern am liegenden Kinde in nachstehender Reihenfolge:

a) auskultatorische Zählung des *Herzschlages* im Wachzustand bei möglichster Körperruhe, 1 volle Minute lang.

b) *Hämoglobinbestimmung* im Fersenblut nach *Sahli* (korr. n. *Leitz*); Erythrozytenzählung nach *Thoma-Zeiß* im Fersenkapillar- und Sinusvenenblut; Berechnung des Färbeindex und des Durchschnittvolumens der einzelnen Erythrozyten in μ^3 nach *Boenniger*[28]). (Verhältnis des venösen Zell-Hämatokritwertes in Prozent zur Anzahl der Erythrozyten in Millionen pro Kubikmillimeter venösen Blutes.)

c) Bestimmung der *zirkulierenden Blutmenge* mittels Trypanrotinjektion nach den Vorschriften unserer ersten Mitteilung[29]); stets doppelte Farbblutentnahme nach $3\frac{1}{2}$ und $5\frac{1}{2}$ Minuten; Verwendung einer neuen Mikroeinrichtung zum Bürkerschen Kolorimeter mit 1-ccm-Farbplasmatrog: Der Vergleich der Ablesungen mit denen der bisher benutzten Halbmikroeinrichtung ergab im Durchschnitt von 12 Kontrollen eine Abweichung von + 0,1 mit Grenzwerten von + 0,7 bis — 0,3 Kolorimeterteilstrich; auf diese Weise nur 5—8 ccm Blutentnahme erforderlich, d. h. 1—4 ccm Blut für den (ev. verdünnten) Plasmastandard und 2mal 2 ccm für das Farbplasma.

d) *Histamin-Methode:* Intrasinuöse Injektion von 0,001 mg Histamin pro Kilogramm Körpergewicht = 1 Teilstrich einer Lösung: 1 ccm 1‰ Histaminlösung (I. G. Farben A. G.) auf 100 ccm Ringerlösung; größtes In-

jektionsvolumen bei 10 kg Gewicht = 1,0 ccm; Registrierung der Zeit von der Injektion bis zum ersten Beginn der fliegenden Rötung an Stirn, Lidern, Nase durch zwei Beobachter mittels der Stoppuhr; evtl. einmalige Wiederholung der Injektion nach einigen Minuten (stets gleiche Ergebnisse).

Bei der Anwendung der Histamin-Rash-Methode sind folgende *Fehlerquellen* zu beachten: 1. Zur Vermeidung der natürlichen Schreirötung des Gesichts ist das Kind einige Zeit vor der Injektion durch psychische Ablenkung, eventuell durch Leersaugen oder wenige Schluck Nahrung, unbedingt zu beruhigen; dies gelingt bei Säuglingen und einjährigen Kindern in über 90% der Fälle, dagegen fast nie bei älteren Kindern bis zu etwa 8 Jahren. Die gelegentlich auf dem Höhepunkt der Gesichtsrötung eintretende leichte Unruhe des Kindes ohne eigentliches Schreiweinen — wohl bedingt durch begleitende Hitzeemfindungen — stört nicht in der Beurteilung der Histaminwirkung. 2. Die Histaminlösung muß in sehr kleinem Volumen möglichst rasch injiziert werden, damit die Injektionsdauer gegenüber der Blutumlaufsdauer minimal ist. 3. Während der zu untersuchenden Blutumlaufsdauer, d. h. also nach der Histamininjektion, bleibt der Kreislauf im Gegensatz zu den Farbstoffverfahren geschlossen. 4. Nur der erste Beginn der fliegenden Gesichtsröte ist zu registrieren; er ist von Fall zu Fall bald schwerer, bald leichter, nach einiger Übung aber stets mit Sicherheit und bis auf eine Sekunde genau fixierbar, am besten mit ferneingestelltem Auge; der Höhepunkt des Rashs mit leichtem Feuchtwerden der Stirn tritt erst nach etwa doppelt so langer Zeit ein und kann ausnahmsweise von fleckiger Rötung an Hals und Brust gefolgt sein; nach zirka 1 Minute ist die Wirkung verflogen, der Kreislauf intakt, das Allgemeinbefinden des Kindes ungestört.

II. Zirkulierende Blutmenge und Blutumlaufsdauer.

Es wurden nur fieberfreie, kreislaufnormale Säuglinge und Kleinkinder im Ruhenüchternzustand untersucht, die abgesehen von komplikationslosem Keuchhusten und dystrophischen Zuständen praktisch gesund waren. Die Zahl der Probanden ist 47, die der Einzeluntersuchungen 56 (vgl. Tabelle 2, 2a).

Die üblichen *Blutuntersuchungen* ergaben: Hämoglobin 60 bis 100% (im Durchschnitt 81%); Erythrozyten im Hautkapillarblut 3,58—6,12 (4,80) Mill. pro Kubikmillimeter, im Sinusvenenblut 3,32—5,72 (4,34) Mill. pro Kubikmillimeter; kapillärer Färbeindex 0,60—1,18 (0,86); venöses Erythrozytenvolumen

Tabelle 2. *Gesunde Kinder.*

Protokoll-Nr.	Geschlecht und Alter	Gewicht (Soll-Diff.)	Hb.	Zellvolumen	Plasmamenge		Blutmenge		Umlaufszeit	Puls	Berechnetes			Bemerkungen
											Minutenvolumen		Schlagvolumen	
	(Mon.)	kg	%	%	ccm	Proz. des Körp.-Gew.	ccm	Proz. des Körp.-Gew.	Sek.	pr. Min.	Liter	ccm/kg	ccm	
229	♂ 1	4,2 (+ 0,2)	95	45,1	217	5,2	396	9,5	14	144	0,85	203	5,9	Gesund, Spur Ict. neonat.
192	♀ 2½	4,6 (— 0,3)	78	37,4	214	4,6	342	7,4	15	140	0,68	149	4,9	Pertussis (vgl. Nr. 192 a)
164 b	♀ 3	4,7 (— 0,3)	84	40,7	232	4,9	389	8,3	15	128	0,78	166	6,1	Gesund
201	♀ 3	4,9 (— 0,1)	90	38,5	234	4,8	381	7,8	15	140	0,76	155	5,5	Pertussis
176	♂ 4	5,3 (— 0,5)	95	38,5	258	4,9	421	8,0	15	142	0,84	160	6,0	Hypotrophie
173 a	♂ 4	6,3 (+ 0,5)	83	36,3	321	5,1	503	8,0	16	132	0,95	150	7,2	Gesund
185	♂ 4	4,8 (— 0,1 —)	80	37,4	234	4,9	374	7,8	15	140	0,75	156	5,4	Pertussis, leichte Dystrophie
192 a	♀ 4½	6,1 (+ 0,2)	78	35,2	305	5,0	470	7,7	14	132	1,01	165	7,6	Gesund (vgl. Nr. 192)
193 a	♀ 5½	5,5 (— 1,0)	95	39,6	253	4,6	415	7,7	15	120	0,83	151	6,9	Leichte Dystrophie
207	♀ 5	5,4 (— 0,8)	72	31,9	300	5,6	440	8,1	14	152	0,94	174	6,2	} Pertussis, blaß, etwas Dystrophie
207 a	♀ 6	6,3 (— 0,5)	80	38,5	353	5,6	575	9,1	15	132	1,18	187	8,9	} Gesund, schreit!
188	♂ 6	7,2 (+ 0,2)	82	37,4	354	4,9	568	7,9	17	104	1,00	140	9,6	Gesund
194 b	♂ 6	7,1 (+ 0,1)	70	36,3	379	5,3	594	8,4	14	123	1,27	179	10,0	Asthm. Bronchitis, Kopfekzem
198	♂ 6	7,1 (+ 0,1)	90	41,8	337	4,7	579	8,2	14	112	1,24	174	11,0	Pertussis, Exs. Diathese (vgl. Nr. 198 a)
178	♂ 7	7,7 (+ 0,1)	82	39,6	414	5,4	682	8,9	15	136	1,37	177	10,0	Pertussis
218	♂ 7	8,4 (+ 0,8)	70	37,4	401	4,8	642	7,7	14	112	1,37	164	12,3	Gesund, etwas pastös
169	♀ 7½	6,4 (— 0,1)	60	33,0	359	5,6	538	8,4	15	112	1,08	168	9,6	Leichte Anämie und Dystrophie

Tabelle 2 (Fortsetzung). *Gesunde Kinder.*

Protokoll-Nr.	Geschlecht und Alter (Mon.)	Gewicht (Soll-Diff.) kg	Hb. %	Zellvolumen %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge Proz. des Körp.-Gew.	Blutmenge ccm	Blutmenge Proz. des Körp.-Gew.	Umlaufszeit Sek.	Puls pr. Min.	Berechnetes Minutenvolumen Liter	Berechnetes Minutenvolumen ccm/kg	Berechnetes Schlagvolumen ccm	Bemerkungen
177	♂ 8	7,0 (— 1,0)	90	39,6	321	4,6	545	7,8	17	116	0,96	137	8,2	Gesund, leichte Dystrophie
198 a	♂ 8	8,5 (+ 0,5)	80	40,7	405	4,8	680	8,0	14	120	1,46	171	12,1	Exsud. Diathese (vgl. Nr. 198)
228	♀ 9	8,5 (+ 0,3)	75	38,5	359	4,6	645	7,6	14	136	1,38	162	10,2	Gesund
226	♂ 9 1/2	10,8 (+ 2,0)	80	38,5	548	5,1	894	8,3	14	108	1,91	177	17,7	Brustkind, überentwickelt
181	♀ 11	9,8 (+ 1,0)	80	37,4	477	4,9	761	7,7	15	108	1,52	155	14,1	Gesund, überernährt
210	♂ 11 1/2	9,1 (— 0,5)	70	40,7	467	5,1	784	8,6	16	120	1,47	162	12,3	Pertussis
190	♀ 12	8,3 (— 0,9)	77	40,7	410	4,9	688	8,4	17	136	1,21	146	9,0	Pertussis, leichte Dystrophie
197	♀ 13 1/2	8 6 (— 0,8)	95	44,0	352	4,1	631	7,3	18	120	1,05	122	8.8	Pertussis, leichte Dystrophie
227	♂ 13 1/2	10,5 (+ 0,5)	85	40,7	459	4,4	771	7,3	14	108	1,65	157	15,3	Gesund
209	♂ 14	9,3 (— 0,9)	76	38,5	445	4,8	726	7,8	13	128	1,68	180	13,1	Subfebril (nach Masern)
231	♀ 14	10,0 (+ 0,2)	90	42,9	436	4,4	762	7,6	16	104	1,43	143	13,8	Gesund
215	♀ 15 1/2	8,4 (— 1,6)	98	45,1	367	4,0	612	7,3	18	120	1,02	122	8,5	Pertussis, unterernährt
187	♂ 15 1/2	10,3 (— 0,3)	88	38,5	424	4,1	691	6,7	20	112	1,04	100	9,3	Gesund, sehr kräftig, ruhig (zur Kontrolle wiederholt)
187 a	♂ 16	10,3 (— 0,4)	82	39,6	429	4,2	707	6,9	20	100	1,06	103	10,6	}
195	♀ 16	8,5 (— 1,7)	75	35,2	459	5,4	707	8,3	—	104	—	—	—	Frühgeboren, Pertussis, gesund, noch untergewichtig
195 a	♀ 17 1/2	9,1 (— 1,3)	72	38,5	463	5,1	755	8,3	16	120	1,42	156	11,8	}
182 b	♀ 19	9,9 (— 1,1)	80	40,7	450	4,5	756	7,6	22	128	1,03	104	8,0	Geheilte Anämie (Zwilling)
205	♀ 24	9,4 (— 1,6)	97	42,9	401	4,3	702	7,5	20	96	1,05	112	11,0	Gesund, untergewichtig

Tabelle 2 a. *Dystrophische Kinder.*

Protokoll-Nr.	Geschlecht und Alter (Mon.)	Gewicht (Soll-Diff.) kg	Hb. %	Zellvolumen %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge Proz. des Körp.-Gew.	Blutmenge ccm	Blutmenge Proz. des Körp.-Gew.	Umlaufszeit Sek.	Puls pr. Min.	Berechnetes Minutenvolumen Liter	Berechnetes Minutenvolumen ccm/kg	Berechnetes Schlagvolumen ccm	Bemerkungen
194	♂ 4	5,5 (—0,3)	70	33,0	264	4,8	395	7,2	14	136	0,85	154	6,2	Constit. Hydrolab. Gewichtssturz, Hitze; 600 V.M.
194 a	♂ 5½	6,7 (±0)	72	38,5	391	5,8	637	9,5	13	128	1,47	219	11,5	Steile Zunahme, Kaltes Wetter; 600 V.M. + 250 Brei
212	♂ 6	5,1 (—1,9)	80	40,7	242	4,7	406	8,0	16	140	0,76	150	5,5	Hypoplasie
204	♂ 6½	5,4 (—1,9)	80	41,8	288	5,3	496	9,2	14	128	1,06	196	8,3	Pertussis, Dystrophie
202	♀ 6½	5,5 (-1,5)	73	38,5	262	4,8	427	7,8	13	136	0,99	179	7,3	Pertussis, Dystrophie, Neuropathie.
202 a	♀ 8	6,8 (—1,0)	82	40,7	324	4,8	544	8,0	13	144	1,26	185	8,7	Gebessert
196	♀ 7½	6,3 (—1,2)	83	38,5	258	4,2	429	6,8	17	120	0,76	120	6,3	Pertussis, Dystrophie
191 a	♂ 7½	5,5 (—2,3)	65	34,1	299	5,4	456	8,3	13	132	1,05	191	8,0	Dystrophie, leichte Anämie
203	♂ 7	5,2 (—2,4)	70	34,1	318	6,1	483	9,3	14	124	1,03	199	8,3	Pertussis, Dystr.,
203 a	♂ 9	6,7 (—1,9)	80	39,6	352	5,2	580	8,7	14	120	1,24	185	10,3	Gebessert
224	♂ 8	6,3 (—1,7)	82	40,7	346	5,5	581	9,2	14	124	1,24	197	10,0	Dystrophie
179	♀ 8½	7,6 (—0,4)	82	39,6	284	3,7	468	6,2	16	128	0,88	116	6,9	Constit. Hydrolab.
179 b	♀ 10½	8,6 (±0)	88	37,4	392	4,6	627	7,3	12	132	1,57	182	11,9	Postinfektiöse Schwäche
206	♀ 10½	5,6 (—3,0)	92	42,9	280	5,0	490	8,7	15	124	0,98	174	8,0	Pertussis, Dystrophie, Neuropathie,
206 a	♀ 12	7,0 (—2,2)	85	41,8	339	4,8	583	8,3	15	120	1,17	167	9,7	Gebessert
217	♂ 11	7,6 (—1,8)	80	37,4	347	4,6	555	7,3	15	120	1,11	146	9,3	Dystrophie
219	♀ 11	6,4 (—2,4)	80	41,8	345	5,4	593	9,3	16	112	1,12	174	10,0	Dystrophie
219 a	♀ 12	7,2 (—2,0)	95	41,8	317	4,4	544	7,6	16	120	1,02	142	8,5	Gebessert
211	♂ 12	7,3 (—2,5)	100	39,6	380	5,2	626	8,6	14	128	1,34	183	10,5	Hypoplasie
175 b	♀ 13	7,3 (—2,1)	72	28,6	396	5,4	565	7,7	15	104	1,13	155	10,9	Anämie in Heilung, Dystrophie
230	♂ 15½	8,1 (—2,5)	80	42,9	430	5,3	751	9,3	13	120	1,74	214	14,5	Pertussis, Dystr.

74—118 (92) μ^3 (beim Erwachsenen 90 μ^3). In über 50 vergleichenden Erythrozytenzählungen lag nur 5mal der venöse Wert um 0,01—0,22 Mill. pro Kubikmillimeter über dem kapillären, sonst immer um 0,04—1,08 Mill. pro Kubikmillimeter darunter. Diese Zählungsergebnisse beweisen von neuem die ungleichmäßige Verteilung der Zellen in der Blutbahn und sprechen im Sinne der *Wollheim*schen[20]) Annahme einer physiologischen Blutdepotfunktion der subpapillären Hautplexus.

Die Werte für die *zirkulierende Blutmenge* in den ersten beiden Lebensjahren bestätigen unsere früheren Resultate[29]). Sie liegen infolge etwas stärkerer Beteiligung leicht-dystrophischer Kinder im ganzen ziemlich niedrig; der Durchschnitt beträgt bei gesunden Säuglingen für die Plasmamenge 5,0%, für die Blutmenge 8,1% des Körpergewichts (im 1. Monat physiologischerweise höher!), bei einjährigen Kindern entsprechend 4, 5 und 7,6% des Körpergewichts (s. Tabelle 2). Auf die größere Schwankungsbreite der Werte bei dystrophischen Säuglingen — in Tabelle 2a zwischen 6,2 und 9,5% für die kreisende Blutmenge — wurde ebenfalls früher bereits hingewiesen; sie fiel uns auch in zwei typischen Fällen von konstitutioneller Hydrolabilität auf (Nr. 194, 194a, 179, 179b). Bei eutrophischen Kindern wird im Gegensatz hierzu der Blutmengenanteil am Körpergewicht in verschiedenen Lebensaltern streng festgehalten; es kommt also eine *systematische Vermehrung der Gesamtblutmenge parallel zum Körperwachstum* zustande. Damit ist uns übrigens die bisher einzige Möglichkeit gegeben, den *Anwuchs eines spezifischen Körpergewebes intra vitam quantitativ zu verfolgen:* Es werden pro Kilogramm Gewichtsansatz des Kindes im Durchschnitt 81 ccm zirkulierende Blutmenge neugebildet, d. h. bei einem Gehalt von zirka 4,5 Mill. Zellen pro Kubikmillimeter insgesamt etwa 0,4 Billionen Erythrozyten; ein Drittel dieser Werte kommt schätzungsweise noch durch die in Milz-, Leber-, Darm- und Hautkapillaren wie in „Sümpfen" lagernde, im Notfall in die rasche Zirkulation ausgeworfene Depotblutmenge hinzu, die naturgemäß auch mit dem Körpergewicht anwächst. Nach eigenen, noch unveröffentlichten Untersuchungen nämlich kann bei fiebernden Säuglingen und gewissen Formen der *Säuglingspneumonie* die zirkulierende Blutmenge sowohl im plasmatischen wie im zelligen Anteil innerhalb weniger Tage auf maximal 11—12% des Körpergewichts ansteigen; wir dürfen vermuten, daß in diesen Fällen neben zuströmendem Gewebswasser die *gesamte* Blutmenge des

Organismus, d. h. die normalerweise *zirkulierende* Blutmenge (zirka 8%) plus der sonst in *Depots* abgelagerten, zellreicheren Blutmenge (zirka 2—3%) an der Zirkulation teilnimmt [vgl. *v. Bergmann*[30])].

Für die *Blutumlaufsdauer* in den ersten beiden Lebensjahren, beurteilt nach der neuen Histamin-Rash-Methode, ergeben sich folgende Resultate (Tabelle 2, 2a). Bei gesunden Säuglingen von 1 bis 12 Monaten betragen die Werte 14—17 sec., im Durchschnitt 14,9 sec., bei gesunden Kindern im 2. Lebensjahr 13—22 (17,6) sec., bei dystrophischen, 4—15 Monate alten Säuglingen 12—17 (14,4) sec. Erkennbare Differenzen zwischen den einzelnen Quartalen des Säuglingsalters sind nicht vorhanden. Die von Fall zu Fall nachweisbare Schwankungsbreite der Blutumlaufswerte erscheint bei den Säuglingen — normalen wie untergewichtigen — ziemlich gering, bei den Kindern im 2. Lebensjahr hingegen etwas größer; in diesem Alter ist jedoch die Auswahl der Kinder infolge des meist eingetretenen Fontanellenschlusses und der Unmöglichkeit von Sinuspunktionen schon ziemlich beschränkt und infolgedessen ihre Anzahl nur klein, ihr Zustand mitunter nicht völlig normal (s. besonders die Grenzfälle Nr. 209 und 182b). Was die individuellen Schwankungen der Umlaufszeit anlangt, so fanden sich in 9 nach ½—2 Monaten wiederholten Untersuchungen 6mal überhaupt keine Differenzen, 2mal eine Abweichung von 1 sec. und nur 1mal — bei schwerer Hydrolabilität mit gehäuften Infekten — eine solche von 4 sec.

Unter den für die Kreislaufzeit bestimmenden Faktoren scheint dem jeweiligen *Ernährungszustand* der Säuglinge und Kinder eine beherrschende Stellung kaum zuzukommen; immerhin liegt der Durchschnittswert der dystrophischen Kinder unter dem der normalgewichtigen Säuglinge, die überdies durchschnittlich jünger sind, — d. h. also, bei schlechtem Ernährungszustand ist die Umlaufsdauer in geringem Grade verkürzt. Eine größere Bedeutung hat nach unseren Beobachtungen das *Alter* und damit die Wachstumsintensität der Kinder, indem, wie schon mitgeteilt, im 1. Lebensjahr mit seinem rascheren Wachstum die durchschnittliche Kreislaufzeit um fast 3 sec. kürzer ist als im 2. Dieser Einfluß des Alters kann in einzelnen Fällen über den ersten Faktor — Ernährungszustand bzw. Körpergewicht — dominieren; so finden wir bei dem schwersten Kind der Tabelle 2, einem 9monatigen Brustkind von 11 kg Gewicht (Nr. 226), eine Blutumlaufsdauer von nur 14 sec. gegenüber 16

bis 20 sec. bei der Mehrzahl der weniger schweren, aber älteren Kinder des 2. Lebensjahres (vgl. auch Nr. 218 mit 190, 197, 215). Im allgemeinen geht jedoch auch in unserem Material die körperliche Entwicklung dem Alter parallel, und damit ergibt sich als dritter und wichtigster bestimmender Faktor der Blutumlaufsdauer die *Körpergröße*. Wie wir sahen, nimmt 1 Kreislauf beim menschlichen Säugling etwa 15 sec., beim 1jährigen etwa 17½ sec. in Anspruch. Noch größere Differenzen im gleichen Sinne offenbart ein Blick auf Tabelle 1, Nr. 1, 3, 3a, 7, 8a, 11. Bei großen Lebewesen, wie Mensch oder Pferd, finden wir eine lange Blutumlaufsdauer von 21 bis 23 sec. bzw. 32 sec., bei kleineren Tieren, wie Kaninchen oder Katze, sehr kurze Kreislaufzeiten von nur 5—7,5 sec.; diejenigen Tierarten, die in ausgewachsenem Zustand dem menschlichen Säugling und Kleinkind nahestehen, wie Hund oder Ziege, weisen ungefähr gleichgroße Umlaufszeiten auf (9—18 sec.). — Auf die inneren Beziehungen zwischen Körpergröße und Kreislaufdauer wird später noch näher einzugehen sein.

Aus den angeführten vergleichend-physiologischen Untersuchungen hat *K. Vierordt*[2]) die *Regel* ableiten können, daß bei Warmblütern, unabhängig von der artbedingten Körpergröße und Pulszahl, *1 Blutumlauf in 26—29 Pulsen vollendet* ist. Prüft man dieses Verhältnis zwischen Kreislaufzeit und Pulszahl an unseren Kindern nach, so kommen im Durchschnitt auf 1 Umlauf 31 Pulse, eine Übereinstimmung, die in Anbetracht unserer hohen, nicht ganz störungsfrei gewonnenen Pulszahlen befriedigen kann. Außerdem ist die Zufälligkeit bloß einmaliger Pulszählungen leicht dadurch zu umgehen, daß man aus den normalen Ruhewerten des Pulses [s. *Filatow-Hecht*[31])] für jede Altersklasse die Umlaufszeit nach obiger Regel errechnet und mit den von uns nachgewiesenen Werten vergleicht. Es ergeben sich so die folgenden Zahlen: für das 1. Halbjahr 12,5—13,6 sec., für das 2. Halbjahr 13,6—16,2 sec., für das 2. Lebensjahr 13,6 bis 18,2 sec. Die gute Übereinstimmung mit unseren eigenen Werten legt die Annahme nahe, daß durch psychische Tachykardie die Blutaumlaufsdauer unbeeinflußt bleibt.

Das eben angewandte Berechnungverfahren hat zuerst *K. Vierordt*[2]) 1877 (vgl. die bekannten „Tabellen" *H. Vierordts*[32]) zur Ermittlung der kindlichen Blutumlaufsdauer in drei verschiedenen Altersklassen verwendet. Es ergeben sich auf diesem Wege folgende Zahlen: für ein neugeborenes Kind mit 3,2 kg und 134 Pulsen: 12,1 sec.; für ein 3jähriges Kind mit 12,5 kg

und 105 Pulsen: 15,0 sec.; für ein 14jähriges Kind mit 34,4 kg und 87 Pulsen: 18,6 sec. (für einen Erwachsenen mit 63,6 kg und 72 Pulsen: 22,1 sec.). Außer diesen recht alten *Vierordt*schen Angaben und einigen übereinstimmenden Zahlen von *Seitz* für den Neugeborenen existieren in der *Literatur* keine weiteren Berechnungen oder experimentellen Untersuchungen der Blutumlaufsdauer in den ersten 10 Lebensjahren (vgl. die Übersicht von *B. Kisch*[6]). Bei älteren, zirka 12- bis 14jährigen Kindern fanden *Koch*[12]) sowie *Blumgart*[18]) und Mitarbeiter mit verschiedenen Methoden sehr niedrige, an der unteren Erwachsenengrenze gelegene Werte (s. Tabelle 1, Nr. 7, 10). *Koch* leitet aus Versuchen an gesunden Erwachsenen von 15 bis 80 Jahren die Regel ab, daß „die Mittelwerte eine mit dem Alter gleichsinnig aufsteigende Kurve bilden"; auch die Individualwerte sind bei ihm sehr konstant. Nach *Benjamins*[33]) Angaben beträgt bei „Kindern jenseits des Säuglingsalters die Blutumlaufdauer etwa 30 sec. gegen 53 sec." beim erwachsenen Menschen.

Daß die letztgenannten Werte der Blutumlaufsdauer etwa doppelt so groß wie die übrigen sind, dürfte an der Zitierung der *„mittleren" Kreislaufzeiten* an Stelle der sonst angeführten „minimalen" liegen. Alle hier diskutierten Methoden nämlich, insbesondere auch die Histamin-Rash-Methode, erfassen ihrem Wesen nach nur die *kürzeste* Zeit, in welcher ein Blut- oder Fremdstoffteilchen günstigstenfalls einen bestimmten Abschnitt des Kreislaufs durchlaufen kann. Der erste und wichtigste Grund dafür ist, daß der Blutstrom in allen, mehr als 1 Erythrozyt im Querschnitt messenden Blutgefäßen sich axial bedeutend rascher als am Rande bewegt, wobei nach *v. Kries*[34]) die axiale, d. h. die maximale Blutgeschwindigkeit etwa doppelt so groß wie die mittlere ist; erhebliche Mengen des injizierten Farbstoffs werden also vermutlich mit dem Achsenstrom fortgerissen und in kürzester Zeit zum Erfolgsort gebracht, wo der direkte oder indirekte Nachweis stattfindet. Zweitens wird in der Regel die Blutumlaufsdauer an kranialen, herznäheren Körperteilen gemessen, was nach *K. Vierordts*[2]) Kontrollen an der unteren Körperhälfte des Hundes einen Vorsprung von etwa 2 sec. ausmacht (vgl. die gleichsinnigen, zahlenmäßig kaum verwertbaren Resultate der Kalzium-Methode, Tabelle 1, Nr. 9, 9a). Und drittens kann die Zeitmessung noch dadurch verkürzt werden, daß der abgelesene „Kreislauf" nicht vollständig ist; im Beispiel der Histamin-Methode fehlt beim Säugling die Strecke von den

Gesichtskapillaren zu den Kopfhautvenen, die ja anatomisch mit dem Sinus longitudinalis in Verbindung stehen; die für diese Strecke benötigte Zeit dürfte etwa 1—2 sec. betragen. — Auf Grund dieser Überlegungen ergibt sich der Schluß, daß *„die mittlere Umlaufszeit etwa den doppelten Betrag haben wird“ wie die minimale* [*Hoeber*[5])]; etwaige Einschränkungen dieses Mittelwertes, die sich aus der Gleichheit von maximaler und mittlerer Blutgeschwindigkeit in den feinsten Haargefäßen ergeben [s. *N. G. Stewart*[35]), *F. Mueller*[36])], werden durch die entgegengesetzt wirksamen Einflüsse zum Teil wieder wettgemacht, die soeben an 2. und 3. Stelle genannt sind. — Durch den Faktor F = 2 gehen die obigen Minimalwerte der Blutumlaufsdauer in folgende *Mittelwerte* über: Für gesunde Säuglinge 28—34 (30) sec., für dystrophische Säuglinge 24—34 (29) sec., für gesunde Kinder im 2. Lebensjahr 26—44 (35) sec.; der Normalwert des Erwachsenen berechnet sich nach *S. Weiß*[19]) auf 26—60 (46) sec. Die zugehörige Pulszahl ist 50—60.

Bezieht man den mittleren „Zeit“wert des Kreislaufs auf die Blutbahn als „Weg“, so erhält man — unter „Normalbedingungen“ der Herztätigkeit, des Gefäßzustandes, der zirkulierenden Blutmenge und der Blutviskosität — die *mittlere Umlaufsgeschwindigkeit* des strömenden Blutes, d. h. einen ideellen Mittelwert aller Teil-Strömungsgeschwindigkeiten des Organismus. Nun ist zwar die Blutbahn als Ganzes nicht meßbar und wohl auch bei ein und demselben Individuum keine unveränderliche Größe; es besteht aber eine direkte anatomische Proportion zwischen der *Länge* der größeren Blutgefäße — nicht der Kapillaren! — und der Körpergröße, und es fragt sich nur, ob sich in der Formel „Stromgeschwindigkeit = Strombahn : Stromzeit“ mit sinkender Körpergröße die Länge der Blutbahn und die Dauer des Umlaufs in gleichem oder verschiedenem Grade vermindern. *E. Koch*[12]) ist der Ansicht, daß bei seinen drei 12- bis 14jährigen Kindern „eine verhältnismäßig schnellere Strömungsgeschwindigkeit“ anzunehmen sei, da der Unterschied der Strombahn gegenüber dem Erwachsenen „für die äußersten Grenzfälle kaum mehr als 2 sec. ausmachen dürfte“, während er tatsächlich größer gefunden wurde. Ist dies richtig, so muß sich die raschere Strömung in den Kapillaren direkt nachweisen lassen; sie wird jedoch in *Romingers*[37]) kapillarmikroskopischen Untersuchungen an Säuglingen und Kindern trotz entgegengesetzter Erwartungen ohne Ausnahme vermißt. — Unsere eigenen Befunde reichen nicht aus, um in dieser

außerordentlich schwierigen Frage ein Urteil abzugeben. Wir weisen nur auf gewisse Extremfälle hin, in denen die Vermutung einer besonders raschen bzw. besonders langsamen Blutströmung sehr nahe zu liegen scheint; so werden bei gleichem Körpergewicht in Fall 226 etwa 900 ccm Blut in 2×14 sec., in Fall 187 (und 187a!) etwa 700 ccm Blut in 2×20 sec. herumgetrieben; aber selbst in diesen Beispielen wäre noch denkbar, daß durch unübersehbare Differenzen in der Länge der Strombahn, der Weite der Kapillaren, der Durchblutung der Organe die mittleren Stromgeschwindigkeiten sich ausglichen, weshalb es nach *B. Kisch*[6]) allein „möglich ist, Änderungen derselben *bei vergleichenden Versuchen am gleichen Individuum* festzustellen. Denn bei gleichbleibendem (wenn auch unbekannt langem) Wege gehen Veränderungen der Stromzeit ceteris paribus denen der Stromgeschwindigkeit parallel".

III. Minuten- und Schlagvolumen des Herzens.

Die klinisch gebräuchlichen *Untersuchungsmethoden* des Herzminutenvolumens zerfallen in zwei Gruppen: 1. Die gasanalytischen, blutigen Verfahren, beruhend auf dem sogenannten Fickschen Prinzip der Beziehung zwischen arteriovenöser O_2-Differenz und O_2-Verbrauch pro Minute; sie verwenden teils die Eigengase der Atmung, O_2 und CO_2, teils leicht diffusible, der Atmungsluft quantitativ beigemischte Fremdgase, wie Stickoxydul, Jodäthyl, Äthylen, Azetylen [vgl. die Übersichten von *Loewy*[56]), *Eppinger* u. Mitarbeitern[38]), *F. Kisch* u. *Schwarz*[39]), *B. Kisch*[6]), *R. Weiß*[40]), *J. Barcroft*[41]), *C. Kroetz*[42])]. Die 2. Gruppe umfaßt die unblutigen Verfahren der Handkaloriemetrie nach *G. N. Stewart*[43]) [vgl. *Herbst*[44])] und das der Beurteilung nach der *Brömser*schen[45]) Formel auf Grund von hämodynamisch-röntgenologischen Daten [vgl. *Hartl-Lauber*[46])]. In der 1. Gruppe sind exakt dosierte, nach Kommando auszuführende Atembewegungen, nicht selten auch gleichzeitige Arterienpunktionen erforderlich, vorausgesetzt, daß man auf die rechtsseitige Herzpunktion [*Lauter*[17]), *Baumann*[18]), *Ewig* und *Hinsberg*[49])] oder die Herzsondierung von der Armvene aus [*O. Klein*[14])] von vornherein verzichtet; aber auch bei den unblutigen Messungsverfahren ist längere Körperruhe bzw. Stillhalten der zu untersuchenden Hand unumgänglich notwendig, — alles Gründe genug, um sämtliche Methoden in den ersten beiden Lebensjahren undurchführbar zu machen. Unbrauchbar ist ferner zur Ermittlung des kindlichen Herzminutenvolumens

das sogenannte „Amplitudenfrequenzprodukt" von *Zander* und *Liljestrand* [s. *F. Kisch*[39])], das der Größenordnung nach falsche und vollkommen willkürliche, kaum relativ verwertbare Zahlen liefert.

Will man unter diesen Umständen doch noch Einblick gewinnen in die Zirkulationsgröße dieser Altersklasse — und sie gerade läßt ja in jeder Hinsicht die größten Differenzen gegenüber dem Erwachsenenalter erwarten —, so bleibt nur ein indirektes *Berechnungsverfahren* übrig, das die alte Physiologie schon vor Einführung der genannten Methoden für alle Lebensalter in Anwendung gebracht hat [*K. Vierordt*[2])]. Es setzt die damals freilich noch ungenügende Kenntnis der zirkulierenden Blutmenge (Blm) und der minimalen Umlaufsdauer des Blutes (U) in jedem Falle voraus und gelangt zu einer Schätzung des Minutenvolumens *einer* Herzabteilung (MV) durch die einfache Beziehung: $MV = Blm \times (60 : U)$; die Division von MV durch die Pulszahl pro Minute ergibt das Schlagvolumen einer Herzabteilung (SV). Für die zirkulierende Blutmenge setzte *K. Vierordt* ursprünglich, gleichviel in welchem Alter, 7,6—8,0% des Körpergewichts, für U die oben angegebenen, errechneten *Minimal*werte ein, und erhielt so Ergebnisse, die verglichen mit den heute gut bekannten MV-Zahlen des Erwachsenenalters um über 100% zu hoch liegen, nämlich: 206 g pro Kilogramm für Erwachsene (richtig 60—100 ccm!), 246 g pro Kilogramm für ein 14jähriges Kind, 306 g pro Kilogramm für ein 3jähriges Kind und 379 g pro Kilogramm für ein neugeborenes Kind. Dieser letztere Wert könnte zufällig der Wahrheit ziemlich nahekommen, da *Vierordt* die Blutmenge des Neugeborenen mit 7,9% statt mit 12—19% des Körpergewichts annimmt [s. *Lucas* und *Dearing*[50])]; ob freilich andererseits die hohe Blutviskosität dieser Altersklasse eine minimale Umlaufszeit von 12 sec. zuläßt, muß vorläufig als zweifelhaft angesehen werden. Aber wie dem auch sei: fügt man unter Voraussetzung richtiger Blutmengenwerte in die obige Formel statt der minimalen Umlaufszeiten die *„mittleren"* ein, d. h. also 2 U, so kommt man beim Erwachsenen, und logischerweise dann auch bei Kindern, zu größenordnungsmäßig wahrscheinlichen Resultaten.

Auf Grund unserer experimentellen Untersuchungen gelangen wir so zu den in Tabelle 2, 2a und 3 zusammengestellten Näherungswerten für die *Kreislaufgröße* der ersten beiden Lebensjahre.

Tabelle 3.

Vergleichende Übersicht der durchschnittlichen Kreislaufgrößen.

Probanden	Blutmenge pro kg ccm	2 U sec.	M V pro kg ccm	M V pro qm lt	S V pro kg ccm	Kreislaufquotient	Utilisation %
Gesunde Säuglinge	82	30	165	2,75	1,3	0,5	28
Dystrophische Säuglinge . . .	85	29	172	2,86	1,4	0,5	34
Kinder im 2. Lebensjahre . . .	79	35	131	2,62	1,1	0,6	37
Erwachsene (70 kg)	75	50	75	2,45	1,1	1,0	28
Hund (ca. 15 kg) .	90	36	150	2,60	1,5	0,6	30
Pferd	90	64	85	—	1,7	1,1	30

Demnach steigt das *Herz-Minutenvolumen* ziemlich parallel zum Körpergewicht von 0,68 auf 1,91 lt an und ergibt pro Kilogramm im Vergleich zum Erwachsenen sehr hohe Zahlen (100—219 ccm); bei dem jüngsten Säugling, dem überentwickelten Brustkind und den Hydrolabilen (im Gewichtsanstieg) erreichen die Werte ihr Maximum, sinken um die erste Jahreswende merkbar ab und bleiben bei Dystrophikern leichteren Grades hinter dem Durchschnitt zurück, übertreffen ihn dagegen in schwereren Fällen. Bezieht man die Minutenvolumina nach der Meehschen Formel — s. Czerny—Kellers Handbuch I, S. 876 ff. — in grober Weise auf die äußere Körperoberfläche, so verlieren sich die Unterschiede zwischen den Altersklassen nahezu völlig (zirka 2,6 lt pro Quadratmeter). Bei verschieden großen Tierarten in ausgewachsenem Zustand, z. B. Hund und Pferd, finden sich prinzipiell gleichsinnige Differenzen, wie zwischen jungen Kindern und älteren Menschen. Auch ist „die wahre Größe des Minutenvolumens" nach *Baumann*[18]) bei Erwachsenen *unter* 55 kg Gewicht relativ viel höher (88—104 ccm) als über 62 kg (54 bis 73 ccm). Die beträchtliche Schwankungsbreite der Zahlen kehrt in sämtlichen Mitteilungen der Literatur — auch den tierexperimentellen mit der Stromuhr — wieder und entspricht offenbar den tatsächlichen Verhältnissen. Für das *Schlagvolumen* gilt im großen und ganzen das gleiche; es schwankt mit der Körpergröße zwischen 5 und 18 ccm bei einer Fassungskraft der Herzhöhlen im Neugeborenenalter (!) von 4—10 ccm für die Vorhöfe, von 6—10 ccm für die Kammern [*K. Vierordt*[2]), *Hecht*[31])]; infolge der hohen Pulszahlen der Kinder liegen die pro Kilogramm berechneten SV-Werte nur wenig über denen des ausgewachsenen Menschen, nämlich zwischen 0,8 und 1,8 ccm [vgl. *Benjamin*[34])]. — Unter „*Kreislaufquotient*" ver-

steht man die Relation der zirkulierenden Blutmenge zum Minutenvolumen; sie ist gemäß der oben zitierten Formel = 2U : 60, also direkt proportional der mittleren Kreislaufdauer. Ist diese auf direktem Wege *nicht* bestimmt, so kann aus dem Quotienten auf die Größe derselben und damit ceteris paribus auch auf die Größe der mittleren Umlaufs- und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes geschlossen werden [s. *Ewig* und *Hinsberg*[50])].

Um die Größenordnung unserer Zahlen zu kontrollieren, kam zum Schluß noch die sogenannte „*Utilisation*" des kreisenden Sauerstoffs, d. i. seine Ausnutzung in den Körpergeweben, folgendermaßen zur Berechnung [ihr Normalwert beträgt nach *Eppinger, Kisch* und *Schwarz*[38]) für den Menschen 22—44 (28) %]. Vorausgesetzt, daß 100 ccm Blut mit 100% Hgl. zirka 20 ccm Sauerstoff binden, kann in jedem Falle aus den gefundenen Hgl.- und MV-Werten die Menge des pro Minute *zirkulierenden* Sauerstoffs erschlossen werden; andererseits geht der O_2-*Verbrauch* pro Minute bei gesunden und untergewichtigen Kindern aus den durch den mittleren Kalorienfaktor 7,07 geteilten Grundumsatzwerten der *Kestner-Knipping*-[51]) und *Schadow*schen[52]) Tabellen hervor. Das Verhältnis des letzteren zum ersteren Wert entspricht der arteriovenösen O_2-Differenz in Prozenten, d. h. der Utilisation, und beträgt in unseren Fällen zwischen 20 und 45%, im Durchschnitt 28%, — stimmt also genau mit der angegebenen Norm überein. Legt man aber der Berechnung die *K. Vierordt*schen MV-Werte zugrunde, so erhält man eine Ausnutzung von nur 12—14%, also einen falschen Wert.

Wir dürfen also schließen, daß *der gegenüber dem Erwachsenenalter mehr als doppelt so hohe relative O_2-Bedarf der ersten beiden Lebensjahre überwiegend gedeckt wird durch ein ebenfalls um über 100% gesteigertes relatives Herzminutenvolumen,* d. h. einfach dadurch, daß auf kleinerer Strombahn eine relativ zwar größere, dafür aber auch etwas Hgl.-ärmere Blutmenge mit vermutlich kaum größerer Strömungsgeschwindigkeit, gleicher Sauerstoffsättigung und gleicher Utilisation eben 2mal pro Minute, statt wenig mehr als 1mal, herumgetrieben wird. Zur Bewältigung dieses riesigen Zeitvolumens durch die Peripherie scheint die größere Geräumigkeit der frühkindlichen Kapillaren notwendig zu sein, die nach *Rominger*[37]) „eine verhältnismäßig größere Blutmenge aufnehmen als beim Erwachsenen; diese ausgiebigere Blut- und damit Sauerstoffversorgung der kindlichen Gewebe steht gut im Einklang mit der größeren Intensität des

Stoffwechsels beim jungen Kinde". Im wesentlichen also finden wir im Ruhenüchtern-Versuch bei Säuglingen und Kindern des 2. Lebensjahres gegenüber dem Erwachsenen die von *Lindhardt*[53]) formulierte Regel bestätigt, daß *„das Minutenvolumen des Herzens ... im großen und ganzen eine Funktion des respiratorischen Stoffwechsels ist"*. Er selber konnte die Regel bei körperlicher *Arbeit* im Vergleich zur Ruhe, *Ewig* und *Hinsberg*[49]) beim Übergang in *große Höhen*, *H. Zondek*[54]) und *Bansi*[55]) bei der *Basedow*schen Krankheit erweisen. — Daß der Plasmaanteil eines hohen Herzminutenvolumens auch gesteigertes Angebot von Nährstoffen, Wasser und Salzen bedeutet, sei in Hinsicht auf den mächtigen Umsatz dieser Substanzen in der frühesten Kindheit nur kurz vermerkt.

Das größere Minutenvolumen des kindlichen Herzens geht naturgemäß mit *größerer Herzarbeitsleistung* einher. Diese ist nach *A. Loewy*[56]) zum größten Teil Hubarbeit und nur zu 1 bis 3% Strömungsarbeit, und berechnet sich für die Dauer von 1 Minute aus der Formel $A = MV \times P \times 13{,}56$, worin P den systolischen Blutdruck in Millimeter Hg bedeutet. Da die Angaben des Herz-MV in lt sich nur auf *eine* Herzabteilung beziehen und der Blutdruck in der Arteria pulmonalis nur etwa zwei Fünftel des Aortendruckes beträgt, so ist die Minutenarbeit *beider* Herzkammern $A' = \frac{7}{5}\, MV \times P \times 13{,}56 = MV \times P \times 19$ mmkg. Setzen wir für den Säugling im Durchschnitt $P = 80$ mm Hg, so ergibt sich — um nur ein Beispiel durchzuführen — bei dem 9monatigen Brustkind Nr. 226 eine Minutenarbeit beider Herzabteilungen von 2,89 mkg absolut und 0,27 mkg pro Kilogramm Körpergewicht gegenüber einer Erwachsenennorm von 11,97 bzw. 0,17 mkg (vgl. Tabelle 3). Möglich also, daß die höheren Relativgewichte des kindlichen Herzens mit der größeren Arbeitsleistung im Zusammenhang stehen; sie betragen nach *H. Vierordt*[32]) beim Neugeborenen 0,76%, bei Säuglingen zirka 0,5%, beim Erwachsenen 0,45% des Körpergewichts. —

Es ist klar, daß die hier erhaltenen Kreislaufgrößen in den ersten beiden Lebensjahren — im Gegensatz vor allem zu den *K. Vierordt*schen Zahlen — zwar nicht absolut exakte, aber doch wenigstens größenordnungsmäßig brauchbare Näherungswerte darstellen und daß mangels geeigneterer Untersuchungsmethoden der hier begangene Weg *vor allem für Vergleichsuntersuchungen* an ein und demselben Kinde in gesundem und krankem Zustande gangbar ist. Die in diesem Zusammenhang

diagnostisch und therapeutisch bedeutungsvollen Fragen auf dem Gebiete des Fiebers, der Säuglingspneumonie, der kindlichen Anämien und der angeborenen Herzfehler sind bereits von uns in Angriff genommen.

Zusammenfassung.

1. Bei etwa 50 Kindern in den ersten beiden Lebensjahren wird mit Hilfe der *S. Weiß*schen Histamin-Rash-Methode ein Ruhenüchtern-Wert der „minimalen" Blutumlaufsdauer von durchschnittlich 14—17 sec. ermittelt. Im 2. Lebensjahr liegen die Werte höher als im Säuglingsalter (Erwachsenenwert zirka 24 sec.). Die „mittlere" Umlaufszeit wird als doppelt so hoch angenommen wie die „minimale".

2. Durch gleichzeitige Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit der Farbstoffmethode gelingt es, das Herz-Minutenvolumen beim Säugling und Kleinkind mangels direkter klinischer Untersuchungsverfahren schätzungsweise zu errechnen. Es steigt parallel mit dem Körpergewicht an und beläuft sich beim Säugling auf durchschnittlich etwa 160—170 ccm pro Kilogramm, im 2. Lebensjahr auf etwa 130 ccm pro Kilogramm (beim Erwachsenen 75 ccm pro Kilogramm). Das Schlagvolumen des Herzens beträgt näherungsweise 5—18 ccm absolut und zirka 1,3 ccm pro Kilogramm. Die Arbeitsleistung des Herzens ist demnach pro Zeiteinheit relativ größer als im Erwachsenenalter.

3. Die außerordentliche Höhe der Ruhenüchtern-Kreislaufgröße in den ersten beiden Lebensjahren steht im Einklang mit der hohen Intensität des respiratorischen Grundstoffwechsels dieser Altersklasse und erscheint als bedeutungsvollste Maßnahme des Kreislaufs und des kreisenden Blutes, um den starken O_2-Bedarf der wachsenden Gewebe zu befriedigen.

4. Die angegebenen direkten und indirekten Methoden zur Beurteilung des Kreislaufs in der frühesten Kindheit sind vor allem zu vergleichenden Untersuchungen am gleichen Kinde in gesundem und krankem Zustand zu verwenden.

Literaturverzeichnis.

1) *Hering, Ed.*, Tiedemanns Ztschr. f. Physiol. *3*. 1829. — 2) *Vierordt, K.*, Ersch. u. Ges. der Stromgeschw. d. Bl. Berlin 1862. Physiologie des Kindesalters in Gerhardts Handb. d. Kinderkrank. I. Tübingen 1877. — 3) *Hermann, L.*, Arch. f. d. ges. Physiol. *33*. 1884; Hdb. d. Physiol. Bd. 4, 1. 1880; Lehrb. d. Physiol. 14. Aufl. 1910. — 4) *Landois-Rosemann*, Physiologie I. 14. Aufl. 1916. — 5) *Höber, R.*, Physiologie. 5. Aufl. 1930. — 6) *Kisch, B.*, Im Hdb. d.

Physiol. v. Bethe-Bergmann. 7, 2. 1927. — [7]) *Stewart, G. N.*, Journ. of Physiol. *15*. 1893. — [8]) *Romm, S. O.*, Pflügers Arch. *202*. 1924. — [9]) *Frank* u. *Alwens*, M. m. W. 1910. S. 950. — [10]) *Stewart, G. N.*, Amer. Journ. of Physiol. 58. 1921. — [11]) *Bornstein, A.*, 29. Kongr. f. Inn. Med. 1912. S. 457. — [12]) *Koch, E.*, Arch. f. klin. Med. *140*. 1922. — [13]) *Klein* u. *Heinemann*, Ztrlbl. f. Inn. Med. 1929. S. 430. — [14]) *Klein, O.*, 24. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 217, 261. — [15]) *Heilmeyer* u. *Riemschneider*, 42. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 232. — [16]) *Hirschsohn* u. *Mändl*, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. *49*. 1922. — [17]) *Kahler, E.*, Wien. Arch. f. Inn. Med. *19*. 1930. — [18]) *Blumgart, Yens, Weiß, S.*, Kongr.-Ztrlbl. *48—50*. — [19]) *Soma Weiß, Robb* u. *Blumgart*, Amer. Heart. Journ. *4*. 1929. — [20]) *Wollheim, E.*, 42. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 240; Klin. Wschr. 1927. S. 2134. — [21]) *Dale* u. *Richards*, Journ. of Physiol. *52*. 1918. — [22]) *Pick, E. P.*, M. med. Wschr. 1915. S. 1141; Bioch. Ztschr. *127*. 1922. — [23]) *Krogh, A.*, Anat. u. Physiol. d. Kapillaren. Berlin 1929. — [24]) *Ebbecke, U.*, Pflügers Arch. *169*. 1917; Naturw. *14*. S. 1131. 1926. — [25]) *Lewis, Th.*, Die Blutgefäße d. menschl. Haut. Berlin 1928. — [26]) *Feldberg* und *Schilf*, Histamin. Berlin 1930. — [27]) *Küpper, A.*, Ergebnisse der Physiologie. *30*. 1930. S. 153. Klin. Wschr. 1930. S. 2137. — [28]) *Boenniger, M.*, Berl. klin. Wschr. *46*. S. 161. 1909. — [29]) *Seckel, H.*, Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1929; *127*. 1930; Klin. Wschr. 1930. S. 441. — [30]) *v. Bergmann, G.*, D. med. Wschr. 1930. S. 553. — [31]) *Hecht, A. F.*, Herzerkrankungen in Pfaundler-Schloßmann. 3. Aufl. Bd. III. 1924. — [32]) *Vierordt, H.*, Daten und Tabellen zum Gebrauch für Mediziner. 1893. S. 1907. — [33]) *Benjamin, E.*, Erkr. d. Blutes in Pfaundler-Schloßmann. 3. Aufl. Bd. I. 1923. — [34]) *v. Kries*, Beitr. z. Physiol. Leipzig 1887. S. 101. — [35]) *Stewart, G. N.*, Journ. of Physiol. *17*. 1897. S. 159. — [36]) *Müller, Franz*, Im Hdb. d. biol. Arb.-Meth. Abt. V. Teil 4, I. — [37]) *Rominger, E.*, Arch. f. Kinderh. *73*. 1923. S. 81. — [38]) *Eppinger* u. *Mitarb.*, Asthma kardiale. Berlin 1924. Das Versagen des Kreislaufs. Berlin 1927. — [39]) *Kisch, F.*, u. *Schwarz*, Erg. d. Inn. Med. u. Kinderh. *27*. 1925; Klin. Wschr. 1930. S. 1017, 1251 (F. Kisch). — [40]) *Weiß, R.*, Im Hdb. d. biol. Arb.-Meth. Abt. V. Teil 8. — [41]) *Barcroft, J.*, Die Atmungsfunktion des Blutes. 1. Teil. Berlin 1927; 2. Teil. Berlin 1929. — [42]) *Kroetz, C.*, Klin. Wschr. 1930. S. 966. — [43]) *Stewart, G. N.*, Amer. journ. of physiol. *28*. 1911. — [44]) *Herbst, R.*, 42. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 250. — [45]) *Broemser*, 11. Tagung d. Dtsch. Physiol.-Ges., Kiel. 1929; Ztschr. f. Biol. *90*. 1930. — [46]) *Hartl, K.*, und *Lauber, H.*, 42. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 245 und 253. — [47]) *Lauter, S.*, M. med. Wschr. 1930. S. 526 und 598. — [48]) *Baumann, H.*, 42. Kongr. f. Inn. Med. 1930. S. 248. — [49]) *Ewig* u. *Hinsberg*, Klin. Wschr. 1930. S. 647 u. 1812. — [50]) Lucas u. *Dearing*, Amer. Journ. of dis. of child. *21*. 1921. — [51]) *Kestner* u. *Knipping*, Die Ernährung d. Menschen. Berlin 1924. — [52]) *Schadow, H.*, Jahrb. f. Kinderh. *126*. 1929; Mtsschr. f. Kinderh. *34*, 145. — [53]) *Lindhardt, J.*, Arch. f. Physiol. *161*. 1915. — [54]) *Zondek, H.*, D. med. Wschr. 1929. Nr. 9; Klin. Wschr. 1930. S. 639. — [55]) *Bansi, W.*, D. med. Wschr. 1929. Nr. 9; Klin. Wschr. 1928. S. 1277; 1930. S. 1902. — [56]) *Loewy, A.*, Im Hdb. d. biol. Arb.-Meth. Abt. V. Teil 4, 1, 1923.

IV.

(Aus dem kgl. ung. Landes-Hygiene-Institut [Direktor: Dr. *B. Johan*, a.o. Prof.] und dem Institut für pathologische Anatomie und Histologie der kgl. ung. Franz-Josef-Universität in Szeged — Ungarn [Direktor: Dr. *J. Baló*, o. ö. Prof.].)

Über die Komplikationen der Pockenschutzimpfung mit besonderer Rücksicht auf die Enzephalitis.

Von

Dr. J. BALÓ und Dr. F. LÖRINCZ.

Einleitung.

Vor einigen Jahren wurde bekannt, daß nach der Pockenschutzimpfung als Komplikation Enzephalitis auftreten kann. *Turnbull* obduzierte im Jahre 1912 im London-Hospital die Leiche eines 15jährigen Knaben, der 17 Tage nach der Vakzination an Meningo-encephalo-myelitis gestorben war. Da zur selben Zeit in dem Bezirke, in dem der Knabe gewohnt hatte, Fälle von Poliomyelitis gemeldet wurden, nahm man an, daß es sich auch hier um eine Poliomyelitis handle. Weitere Forschungen ließen jedoch darauf schließen, daß zwischen der Pockenschutzimpfung und der Enzephalitis ein enger Zusammenhang bestehe. Im November und Dezember 1922 zeigten sich in London und Umgebung unter den frisch Vakzinierten in 11 Fällen Erscheinungen von seiten des Nervensystems; drei von diesen Kranken starben im London-Hospital. Im Sommer 1923 erkrankten abermals 51 Personen unter ähnlichen Erscheinungen. Von den bis dahin insgesamt 62 Fällen verlief die Krankheit bei 36 tödlich. *Turnbull* und *McIntosh* konnten im Jahre 1926 über die Untersuchungsergebnisse von 7 Fällen von Enzephalitis nach Vakzination berichten. Vor dem Erscheinen ihrer Mitteilung waren auch aus anderen Ländern ähnliche Beobachtungen bekannt geworden: *Luksch* berichtete im Jahre 1924 über drei Fälle in Prag, *Bastiaanse* im Jahre 1923 über mehrere derartige Erkrankungen in Holland. Während anfangs Enzephalitiden nach Vakzination bloß sporadisch vorkamen,

nahmen derartige Fälle in England und Holland an Häufigkeit zu. Nach den Berichten des englischen Ministeriums für Hygiene betrug die Zahl dieser Erkrankungen in England und Wales von November 1922 bis Oktober 1927 insgesamt 93. In Holland wurden von 1923 bis 1927 124 Fälle beobachtet, und seither hat sich dort diese Zahl auf rund 200 erhöht. Es ist verständlich, daß in Holland die Vakzinationspflicht im Januar 1928 bis auf weiteres aufgehoben wurde.

Auch in anderen Ländern wurden, wie zum Teil schon oben erwähnt, Enzephalitiden nach der Vakzination beobachtet, wenn auch nicht in so großer Zahl wie in England und Holland. In Deutschland konnte *Eckstein* an der Hand einer Rundfrage feststellen, daß 92 Fälle vorgekommen waren. In Frankreich beobachtete *Comby* schon 1905 einen derartigen Fall, der zwar vorübergehend heilte, nach 2½ Jahren jedoch unter den Erscheinungen der Idiotie zugrunde ging. Später berichteten *Comby* über 4, *Netter* über 3, *Huber* und *Denéchau* über je 1 Fall. Von amerikanischen Autoren berichteten *Wilson* und *Ford* aus Baltimore über 4 Fälle, von denen 2 tödlich verliefen. *Flexner* beruft sich auch auf einen derartigen Fall, der von *Fulgham* und *Beykirch* beschrieben worden war. Von Wiener Forschern sind die Mitteilungen von *Leiner* und *Knöpfelmacher* bekannt; nach *Bienenstein* konnten in Wien im Jahre 1929 20 Enzephalitiden nach Vakzinationen festgestellt werden. Ferner sind zu erwähnen: die Mitteilung von *Stoß* und *Stiner* aus der Schweiz, von *Chodzko* und *Milknowski* aus Polen und von *Wateff* aus Bulgarien. In Ungarn wurde bisher bloß über einen Fall von *Kollár* berichtet. Es handelt sich um ein 2 Jahre altes Kind, das an Tuberkulose litt und nach der Vakzination 7 Wochen hindurch fieberte; gleichzeitig war auch der Liquordruck erhöht.

Alle jene Autoren, die sich mit der Analyse des letztgenannten Falles beschäftigen, stellen fest, daß das beschriebene Krankheitsbild nicht jenem der Vakzineenzephalitis entspricht. Ebenso wie die Zugehörigkeit des Falles von *Kollár* zu den Vakzineenzephalitiden unbestimmt ist, gibt es in der Literatur noch zahlreiche Fälle, bei deren genauerer Betrachtung sich Zweifel in bezug auf deren Zugehörigkeit ergeben.

Das klinische und anatomische Bild der Vakzineenzephalitis.

Die Vakzineenzephalitis tritt meist nach der ersten Schutzimpfung auf und kommt bloß ausnahmsweise bei der Wiederholung der Schutzimpfung vor. In England werden zwei Drittel

der Schutzimpfungen im 1. Lebensjahre ausgeführt, daher ist auch die Vakzineenzephalitis in diesem Alter zu beobachten. In Holland hingegen werden die Vakzinationen kurz vor dem ersten Schulbesuch, also meist im 6. Lebensjahr, vorgenommen. *Turnbull* und *McIntosh* beobachteten Vakzineenzephalitiden bei 21- und 22jährigen, *Perdrau* bei einer 19jährigen Person.

Das klinische Bild der Vakzineenzephalitis ist ziemlich charakteristisch. Die Erkrankung beginnt am 9.—15., meist am 11.—12. Tag nach der Vakzination. Die ersten Zeichen sind Erbrechen, Kopfschmerzen und zunehmende Schlafsucht. Die Körpertemperatur steigt auf 40° C. In den nächsten Tagen treten Krämpfe und eventuell Lähmungen in den Extremitäten, Strabismus und Pupillendifferenz auf. In hyperakuten Fällen kommt es nach Schwinden des Bewußtseins zu Lähmungen, und in 2—4 Tagen tritt der Tod ein; bei gewöhnlichem Verlauf kommt es zur Heilung — bzw. zum tödlichen Ausgang — meist in 1—2 Wochen. Von etwaigen Begleiterscheinungen sind noch zu erwähnen: Stuhl- und Harnverhaltung, mitunter auch das Babinskische Zeichen.

Die Erscheinungen sprechen für eine diffuse Entzündung des Gehirns ohne spezifische Lokalisation; von seiten des Rückenmarks sind bloß wenige Symptome zu beobachten. Neben den enzephalitischen können auch meningo-myelitische Symptome vorkommen. Es gibt Fälle, deren klinisches Bild jenem der Poliomyelitis vollkommen ähnlich sieht (*Vedel, Puech* und *Lapeyrie, Perritt* und *Carrell*); *Leiner* wieder beschreibt die neuritische Form. Die Lumbalflüssigkeit zeigt außer einer mäßigen Zunahme der Zellenzahl keine pathologischen Veränderungen. Zu Komplikationen kommt es äußerst selten, bei günstigem Verlauf heilt die Krankheit vollkommen, im Gegensatz zur epidemischen Enzephalitis, in deren Folge chronische Gehirnschädigungen bekanntlich nicht zu den Seltenheiten gehören. In dem von *Comby* beschriebenen Fall entwickelte sich nach der Vakzineenzephalitis Idiotie; auch bleibende Lähmungen wurden beobachtet. Die Mortalität der Vakzineenzephalitis betrug in England unter den ersten 62 Fällen 58%, in Holland bloß 35%.

Die Hautstelle der Vakzination zeigt bei Enzephalitis keine Abweichung von dem gewohnten Bild. *Turnbull* untersuchte den von der Vakzinationsstelle zum Nervensystem führenden Weg, konnte aber keinen Zusammenhang an der Hand der Nervenbefunde nachweisen.

In seiner ersten Mitteilung über die Vakzineenzephalitis behauptet *Luksch*, daß in bezug auf das histologische Bild zwischen dieser und der epidemischen Enzephalitis kein Unterschied bestehe. *Turnbull* und *McIntosh*, ferner *Schürmann*, *Perdrau* hingegen konnten einen Unterschied zwischen diesen beiden Krankheiten auch diesbezüglich finden.

Makroskopisch sind bei der Vakzineenzephalitis im Gehirn sehr wenig Veränderungen wahrnehmbar: Hyperämie, mäßiges Ödem und etwa Blutungen in den weichen Hirnhäuten. Histologisch hingegen finden sich von der Hirnrinde bis zum Sakralmark herdförmige Veränderungen, die sowohl die graue als auch die weiße Substanz betreffen. Die schwersten Veränderungen sieht man in der Gegend der Pons und im verlängerten Mark. Im Vergleiche zu den Veränderungen der Gehirn- und Marksubstanz zeigen die weichen Hirnhäute bloß Veränderungen mäßigeren Grades. Bei akutem Verlauf kann sich der Tod in 14—17 Tagen einstellen, bei subakuten Fällen zeigt die Krankheit einen längeren Verlauf. Hatte die Krankheit längere Zeit gedauert, dann findet man in der Umgebung der Blutgefäße, in den weichen Hirnhäuten eine Infiltration, die aus polynukleären Leukozyten, kleinen und großen Lymphozyten und Plasmazellen besteht. Neben der perivaskulären Infiltration findet sich als charakteristischer Befund eine perivaskuläre und marginäre Demyelinisation. *Perdrau* konnte mit Hilfe des *Hortega*schen Verfahrens in den demyelinisierten Gebieten eine Vermehrung der Mikroglia, ferner eine Umwandlung der Mikrogliazellen in Fettkörnchenzellen nachweisen. Die proliferierenden Gliazellen lassen sich auf verschiedene Entfernung auch über das demyelinisierte Gebiet hinaus verfolgen. Bei noch länger dauernden Fällen kann die perivaskuläre Gliavermehrung zur Fibrose führen. *Turnbull* beobachtete in einem subakuten Falle auch die Demyelinisation der vorderen Rückenmarkswurzeln. *Perdrau* fand bei Untersuchungen nach dem Verfahren *Marchis* die Degeneration einzelner Nervenfasern im Corpus callosum. Die Ganglienzellen zeigen bloß Veränderungen geringen Grades. *Bastiaanse* fand in der Substantia nigra Zeichen der Neuronophagie; nach *Turnbull* ist die Struktur der Ganglienzellen auffallend gut erhalten. Nach *Luksch* sind im Zentralnervensystem keine spezifischen Zelleinschlüsse zu finden. Auf Grund der Lokalisation und der perivaskulären Demyelinisation läßt sich demnach die Vakzineenzephalitis von der Poliomyelitis und von der epidemischen Enzephalitis unterscheiden. Nach *Turnbull*

und *McIntosh* ist die Vakzineenzephalitis zu den durch die Demyelinisation charakterisierten Krankheitsformen, wie z. B. die Westphalsche disseminierte Myelitis, die multiple Sklerose, die Encephalitis periaxialis diffusa u. ä. zu reihen. Eine ähnliche Demyelinisation wurde von *Wohlwill* bei Masern beobachtet; eine ähnliche Veränderung soll auch bei der nach der Behandlung gegen Lyssa auftretenden Paralyse vorkommen *(Fiedler, Jochmann, Babes* und *Mironesco). Claude* fand eine perivaskuläre Demyelinisation auf Einwirkung von Tetanustoxin.

Experimentelle Untersuchungen zur Erforschung der Ätiologie der Vakzineenzephalitis.

Derartige Untersuchungen liegen bis heute in verhältnismäßig großer Zahl vor. *Luksch, McIntosh, Jorge, Gorter* und *van Nederveen, Leiner* und neuerdings *Bijl* sind der Ansicht, daß sich das Virus der Vakzine im Gehirn der Vakzinierten lokalisieren kann, und daß auf diese Weise die Enzephalitis entstehe. Daß durch das Vakzinevirus eine Enzephalitis hervorgerufen werden kann, wurde von *Marie,* ferner von *Levaditi* und *Nicolau* festgestellt. Die beiden letzteren Forscher stellten durch Gewöhnung des Vakzinevirus an das Kaninchenhirn die Neurovakzine her. Diese ist im Gegensatz zu dem auf der Haut des Kalbes hergestellten Pockenimpfstoff steril. Es wäre anzunehmen gewesen, daß das Vakzinevirus, welches eine Gehirnaffinität besitzt, bei der Verimpfung auf den Menschen eine Enzephalitis hervorrufen könne. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß es bei der Vakzination von Menschen mit Neurovakzine nicht häufiger zur Enzephalitis kommt. Nach den Berichten von *Gallardo* und *Gonzales* wurden in Spanien 2500000 Menschen mit Neurovakzine geimpft, ohne daß es zu einer Vakzineenzephalitis gekommen wäre.

Wäre die Ursache der Entstehung der Vakzineenzephalitis bloß in dem Umstand gegeben, daß das Vakzinevirus in das Gehirn gelangt, dann müßte dieses Virus in den Fällen von Vakzineenzephalitis im Gehirn auch nachzuweisen sein.

Zum Nachweis des Vakzinevirus bediente man sich früher vor allem der *Paul*schen Reaktion. Seitdem *Noguchi* die Vermehrung des Vakzinevirus im Kaninchenhoden nachweisen konnte, ist es bekannt, daß sich die Hodenimpfung zum Nachweis kleiner Vakzinevirusmengen besser eignet als die *Paul*sche Reaktion. Nach der Vorschrift *Ohtawaras* wird zwecks

Nachweises kleiner Virusmengen die zu untersuchende Substanz in den Kaninchenhoden verimpft, worauf eine Orchitis vaccinica entsteht. Wird nun Hodensaft in die Kornea geimpft, dann kommt es dort zu einer typischen Pockenreaktion. *Ohtawara* konnte das Vakzinevirus 1—15 Tage nach der Vakzination im Blute und in den Organen von Menschen und Tieren nachweisen, am sichersten gelingt dieser Nachweis am 7. Tage. Die Beobachtungen *Ohtawaras* wurden von *Gins*, *Hackenthal* und *Kamentzewa*, *Gildemeister* und *Heuer* bestätigt. Wenn das Vakzinevirus nach der kutanen Impfung mit dem Blute in die verschiedensten Organe gelangen kann, dann ist sein Vorhandensein auch im Gehirn zu erwarten. Das Vorkommen von Komplikationen von seiten des Nervensystems bei der Variola vera ist bekannt. Delirien, Psychosen, Neuritiden, Hemiplegien, Aphasie und dergleichen wurden schon von den alten Ärzten beobachtet. Ein Teil dieser Schädigungen mag durch sekundär eingewanderte Mikroorganismen bzw. deren Gifte verursacht werden; *Westphal* und *Eichorst* beschrieben jedoch auch histologische Veränderungen, von denen insbesondere die perivaskuläre Infiltration an das Bild der Vakzineenzephalitis erinnert. Der Umstand, daß das Vakzinevirus nach der kutanen Impfung regelmäßig in die verschiedensten Organe und so auch in das Gehirn gelangt, läßt darauf schließen, daß die Enzephalitis nicht durch das Vorhandensein des Virus im Gehirn hervorgerufen wird. Die Versuchsergebnisse von *McIntosh* und *Scarff* scheinen dieser Auffassung zu widersprechen. Diese Forscher fanden nämlich nach der intrakutanen, aber insbesondere nach der intravenösen Injektion von Vakzinevirus perivaskuläre Infiltrationen in der Haut, den Schleimhäuten, Lungen, der Leber, Milz und im Gehirn. *Fildes* stellte im London-Hospital aus zweien der Fälle *Turnbulls* Gehirn-, Rückenmark- und Lymphknotenemulsionen her und impfte damit 14 Kaninchen spinal, zerebral, korneal, kutan, in die Hoden und intraperitoneal, jedoch ohne Erfolg. Mit den Organextrakten derselben beiden Fälle impften *McIntosh* und *Blaxall* Kaninchen und Affen, doch war die Überimpfung nicht gelungen. Im Jahre 1923 versuchten *McIntosh* und *Blaxall* abermals 3 Fälle zu überimpfen, doch blieb der Versuch auch diesmal erfolglos; hierauf überimpften sie Organextrakte derselben drei Fälle kutan auf Kaninchen und Kälber. An der Hautimpfstelle entstand eine pulverförmige Schicht ohne Papel- und Blasenbildung. Bei Verwendung dieser Schicht zur Weiterimpfung entwickelten sich

Bläschen, und in der dritten Serie kam es zu einer typischen vesikulären Eruption. In einem Falle wurde zu den Versuchen ein Tropfen Blut vom Lebenden verwendet, doch enthielt dieses Blut kein Virus. Der nächste Schritt war die Vakzination der geimpften Kaninchen. Bei den Tieren der ersten Serie zeigte sich keine Immunität, bei jenen der zweiten war diese ungleichmäßig, die Tiere der dritten Serie jedoch waren vollkommen immun. *Blaxal* untersuchte das Gehirn und die inneren Organe von Kälbern, Kaninchen und Affen auf ihren Virusgehalt. Im Gehirn der Kälber konnte das Virus bis zum 13. Tage nachgewiesen werden, ebenso im Blute und in der Leber. Von 3 Kaninchen waren bei zweien am 5. Tage, bei einem am 10. Tage das Gehirn, die Leber und das Blut positiv. Bei einem Affen konnte im Gehirn, in der Leber, der Milz und im Blut am 8. Tage das Virus nachgewiesen werden.

Nach der Vakzination kann demnach das Virus zweifellos in das Gehirn dringen, und das Vorhandensein des Virus im Gehirn kann nicht zum Nachweis der Ätiologie der Vakzineenzephalitis dienen. Die ätiologische Rolle des Vakzinevirus wird von *Kraus* und *Takaki* auf Grund der Komplementbindungsreaktion verneint.

Wenn nach alldem nicht anzunehmen ist, daß die Vakzineenzephalitis durch das Vorhandensein des Vakzinevirus im Gehirn hervorgerufen wird, tritt die Frage in den Vordergrund, welcher Erreger es denn sein könnte, dem die Entstehung dieser Krankheit zuzuschreiben ist. Man könnte an Poliomyelitis bzw. an Polioenzephalitis denken. In gewissen Teilen Englands und Wales', wo die Poliomyelitis zu den häufigen Krankheiten gehört, kamen gleichzeitig auch viele Fälle von Vakzineenzephalitis vor. Abgesehen davon, daß sich die Poliomyelitis und Polioenzephalitis von der Vakzineenzephalitis sowohl klinisch als auch histologisch unterscheiden, ist es wichtig zu beachten, daß die Überimpfung der Vakzineenzephalitis auf den Affen nicht gelingt, während die Poliomyelitis auf Affen übertragbar ist. Von mehreren Forschern wurde die Ansicht ausgesprochen, daß die Vakzineenzephalitis möglicherweise durch den Erreger der epidemischen Enzephalitis oder durch das Herpesvirus hervorgerufen werde. Wie bekannt, dachte zuerst *Luksch* daran, daß die Vakzineenzephalitis mit der epidemischen Enzephalitis identisch sei. *Bastiaanse* machte in Holland die Beobachtung, daß die Häufigkeit des Auftretens dieser beiden Krankheiten einen gewissen Parallelismus zeigt. In anderen Ländern — England,

Deutschland — konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Da die Übertragung der epidemischen Enzephalitis auf Tiere erfolglos geblieben ist, läßt sich diese Krankheit durch den Tierversuch nicht sicherstellen, und aus demselben Grunde läßt sich heute auch die Identität der beiden Krankheiten nicht feststellen. Histologisch besteht jedenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen der epidemischen und der Vakzineenzephalitis. Wenn die Vakzineenzephalitis nicht durch die bisher angeführten Vira verursacht wird, dann könnte man an ein bisher unbekanntes Virus denken. Der Pockenimpfstoff könnte auch mit einem bisher unbekannten Virus verunreinigt sein. *Aldershoff* dachte an eine Infektion mit Bakterien, *Pondman* fand im Impfstoff pasteurellaartige Mikroorganismen.

Außer den erwähnten Annahmen ließe sich auch an die Kooperation zweier Vira bei der Pockenimpfung denken. Das eine Virus wäre die Vakzine, das andere wäre zur Zeit der Vakzination im Organismus vorhanden und würde durch die Vakzination aktiviert werden. Über die gegenseitige Wirkung der Vira ist bis heute noch wenig bekannt, immerhin stehen uns einige diesbezüglichen Beobachtungen zur Verfügung. Wird — nach *Thomsen* — die Haut eines Affen mit Poliomyelitisvirus allein geimpft, dann erkrankt das Tier nicht an Poliomyelitis. Wird jedoch das Tier nach der Hautimpfung mit Poliomyelitis auch noch vakziniert, dann tritt die Poliomyelitis auf. Nach *Zurukzoglu* kann durch die Vakzination die latente Herpesinfektion aktiviert werden. Wird — nach der Beobachtung *Levaditis* — auf die Nasenschleimhaut eines Kaninchens Herpesvirus gebracht und das Tier nachher mit Neurolapine kutan geimpft, dann dringt das Herpesvirus in das Gehirn, was ohne Vakzination nicht geschieht. Nach den hier angeführten Versuchen darf man daher annehmen, daß die Pockenschutzimpfung, insbesondere wenn sie eine starke Reaktion auslöst, auf gewisse Virus aktivierend wirken kann.

Eigene Beobachtungen.

Seit dem Jahre 1924 konnten wir an dem Obduktionsmaterial folgende Komplikationen der Pockenschutzimpfung beobachten:

Fall 1. Emil T., 9 Monate alt, wurde am 4. Juli 1924 auf die Kinderabteilung des St. Stefanspitals in Budapest aufgenommen. Die Eltern geben an, daß an dem Kinde vor 10 Tagen die Pockenschutzimpfung ausgeführt worden war; zur selben Zeit hatte das Kind im Gesicht und am Körper einen Aus-

schlag. Bei der Aufnahme sieht man an der Stirn hirsekorn- bis erbsengroße Pockenblasen. Ähnliche Blasen sind auch im Gesicht, im Nacken und unter dem Kinn zu finden. Am rechten Handrücken sieht man erbsengroße Blasen, deren Mitte nabelförmig eingezogen ist, am linken eine Blase, ähnliche Gebilde noch in der perianalen Gegend und an der äußeren Seite des rechten Unterschenkels.

Bei der Obduktion fanden sich am rechten Oberarm zwei je pfenniggroße, von Schorfen bedeckte Stellen: die Spuren der Pockenimpfung, ferner am Körper verstreute eingetrocknete Pockenpusteln. Herz stark erweitert, in den Lungen Hypostase.

Es handelt sich demnach in diesem Falle um eine generalisierte Vakzine nach Pockenschutzimpfung, an der das „ekzematöse" Kind zugrunde gegangen war.

Fall 2. Elisabeth D. 1 Jahr alt, wird am 8. Mai 1927 auf die Kinderabteilung des St. Stefanspitals in Budapest aufgenommen. Wurde 2 Wochen vorher geimpft. Seit einer Woche Fieber. Bei der Aufnahme stark gesteigerte Pulsfrequenz (kaum zählbar). Am nächsten Tage unter zunehmender Zyanose, oberflächlicher Atmung, allgemeinem Verfall, Exitus.

Bei der Obduktion findet sich im Sinus sagittalis superior des Gehirns in der Gegend der großen Fontanelle ein 3 cm langer, den Sinus vollkommen ausfüllender Thrombus. Im Hauptast und in mehreren kleineren Nebenästen der Art. pulmonalis finden sich ebenfalls Thromben. Am rechten Oberarm zwei je pfenniggroße Schorfe (die Spuren der Pockenimpfung).

Die Gehirnteile wurden in 50%igem Glyzerin 3 Wochen konserviert und damit 2 Kaninchen intrazerebral geimpft; bei anderen zwei Kaninchen führten wir an der Kornea die Paulsche Reaktion aus; beide Versuchsarten blieben erfolglos.

Histologischer Gehirnbefund: In den Venen der Pons, des verlängerten Markes und der Ganglien der Gehirnbasis werden Thromben gefunden. In der Umgebung großer Blutplättchenhaufen sieht man konzentrisch geschichtete Fibrinfäden. In den Lumina der kleinen Venen findet man häufig Vermehrung der Leukozyten. Die Gehirngefäße sind durch die Bildung von Thromben stark blutgefüllt, die Kapillaren erscheinen injiziert. In den perivaskulären Lymphspalten findet sich häufig geronnenes Exsudat. Die perivaskuläre Infiltration ist nirgends ausgeprägt, obwohl man in den perivaskulären Lymphspalten vereinzelte Zellen vom Lymphozytentypus antrifft. Das Nervenparenchym zeigt keine wesentliche Veränderung. Zwischen den Hirnhäuten kann man vereinzelte punktförmige Blutungen bemerken. Die Infiltration ist auch hier nicht wesentlich, obwohl auch hier eine mäßige Vermehrung der Leuko- und Lymphozyten zu beobachten ist.

Fall 3. Klara B., 10 Monate alt, wird am 9. Mai 1929 in die Kinderklinik der Franz-Josef-Universität in Szeged aufgenommen. Vor 2 Wochen Pockenschutzimpfung. Seit 4 Tagen hohes Fieber, schläft unruhig, weint viel. Von seiten des Nervensystems keine Veränderung. Im Harn Eiweiß und Eiter. Über der rechten Lunge lauter Klopfschall und abgeschwächtes Atmen. Im Röntgenbild erdscheint der Mittellappen der rechten Lunge atelektatisch und kollabiert. Exitus noch am selben Tage.

Bei der Obduktion findet man in der rechten Brusthöhle Luft und ein serofibrinöses Exsudat, welches auf die Perforation eines der erbsengroßen

Abszesse der rechten Lunge zurückzuführen ist. Die Kapsel der rechten Niere ist blutig infiltriert, in der Nierensubstanz finden sich mehrere erbsengroße Abszesse. Rechts doppelter Ureter; der eine ist bis zu Federkieldicke erweitert, auch das Nierenbecken ist stark erweitert. Die Wand des Nierenbeckens und des erweiterten Ureters ist schwielig verdickt. Am linken Oberarm ist an der Stelle der Pockenimpfung bloß ein getrockneter Schorf ohne Eiterung zu sehen. Keine histologisch erkennbare Veränderung im Zentralnervensystem.

Dieser Fall ist unseres Erachtens folgendermaßen zu erklären: Die Entwicklungsanomalie der rechten Niere und des rechten Ureter hatte eine Ureteritis und eine Pyelonephritis zur Folge, deren Bestehen zur Zeit der Pockenimpfung unbekannt war. Infolge der Impfung verschlechterte sich das Grundleiden, und es kam zu metastatischen Lungenabszessen, von denen einer perforierte und das Entstehen der Lungenveränderungen (Pneumothorax usw.) verursachte.

Fall 4. Olga K., 2 Jahre, wird am 8. Juli 1929 in das Kinderspital der israelitischen Gemeinde in Budapest aufgenommen. Bei dem Kinde wurde 13 Tage nach der Geburt eine kindskopfgroße Geschwulst der Steißbeingegend entfernt (angeblich verwachsene Zwillingsmißgeburt); an der Operationsstelle soll sich zweimal viel Sekret entleert haben. 2 Wochen vor der Aufnahme erfolgreiche Pockenschutzimpfung, nachher eine Woche vollkommenes Wohlbefinden. Dann stellte sich starkes Unlustgefühl ein, das Kind war sehr niedergeschlagen, weinte viel und schrie in der Nacht öfters auf. Seit einigen Tagen fast ununterbrochener Schlaf, minimale Nahrungsaufnahme, kein Reagieren auf Ansprache; seit zwei Tagen liegt das Kind bewegungslos. Krämpfe waren nicht zu beobachten. Bei der Aufnahme Bewußtlosigkeit, mäßig erweiterte Pupillen, rechts stärker als links. Zeichen der Hypertonie; mäßige Nackenstarre, die Bauchreflexe nicht auslösbar. Sehr lebhafte Kniesehnenreflexe, Babinski und Oppenheim negativ. An beiden Armen kleinwelliger Tremor. Die ganze Haut ist fleckig gerötet. Der Mund ist krampfhaft geschlossen, zeitweise Risus sardonicus. Bei der Lumbalpunktion entleert sich unter erhöhtem Druck wasserklarer Liquor. Mit dem Liquor fällt die Pandysche Reaktion positiv aus, Roß-Jones schwach positiv. Mikroskopisch: 3—5 kleine Lymphozyten im Gesichtsfeld. Der bakteriologische Befund ist negativ, die Normomastix-Reaktion zeigt normale Kurve, Zuckergehalt 62 mg-%. Am nächsten Tage ist die Kranke fieberfrei, gegen Mittag stellt sich Subfebrilität ein, die Bewußtlosigkeit hält an. Der kleinwellige Tremor wechselt zeitweise mit stärkerem Zittern. Hypertonie unverändert. Fast ständiger Risus sardonicus. Harn- und Stuhl-Inkontinenz. Am 10. Juli 1929 Exitus.

Bei der Obduktion erscheinen die Gehirnwindungen abgeflacht. Zwischen den weichen Hirnhäuten ist die seröse Flüssigkeit vermehrt. Die Seitenventrikel sind etwas vergrößert. Die Schnittfläche des Gehirns ist im allgemeinen etwas ödematös, die Gehirnstruktur jedoch erhalten. Vom zweiten Lumbalwirbel angefangen, fehlen die Wirbelbögen. An den Rückenmarkshäuten keine Veränderung. Von der über dem Anus liegenden Narbe ziehen einige Fistelgänge in das Muskel- und Fettgewebe. An Stelle der Nieren findet sich eine sogenannte Kuchenniere.

Verschiedene Gehirnteile werden verrieben und damit zwei Kaninchen korneal geimpft, die Paulsche Reaktion blieb jedoch negativ.

Im Gehirn und Rückenmark finden sich von der lumbalen Geschwulst bis zum Großhirn schwere histologische Veränderungen. Die Veränderungen zeigen im Rückenmark, in der Pons, in der Gegend der großen Gehirnganglien und im Großhirn gleiche Intensität, am geringsten sind sie im Kleinhirn. In bezug auf den Grad der Schwere der Veränderungen besteht zwischen weißer und grauer Substanz kein Unterschied. Überall herrscht starke Hyperämie, die Kapillaren sind überfüllt. Die schwersten Veränderungen finden sich in der Umgebung der kleinen Venen. In den perivaskulären Lymphspalten finden sich Lymphozyten, Plasmazellen, in geringerer Zahl polynukleäre Leukozyten

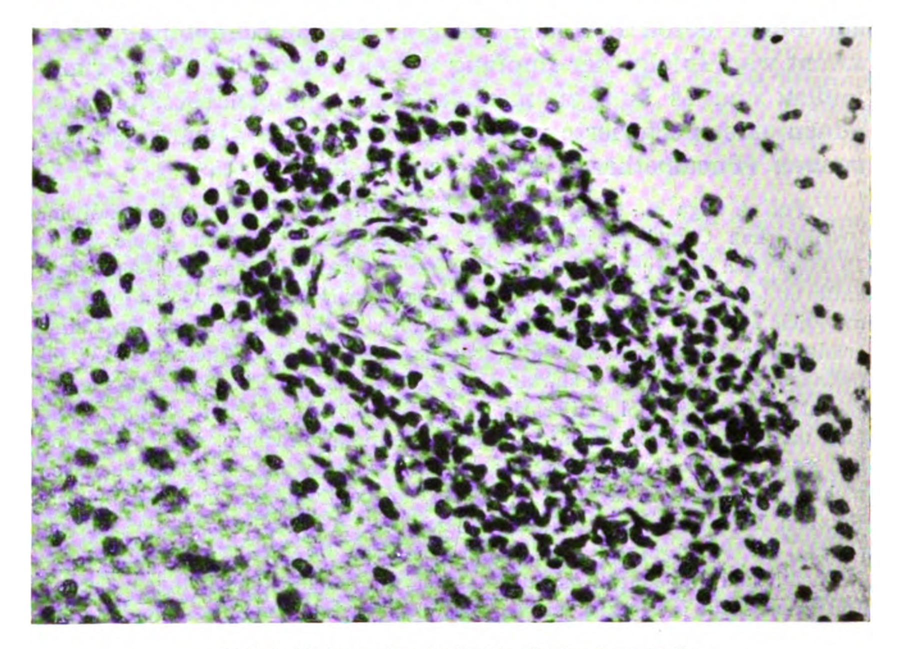


Abb. 1. Perivaskuläre Infiltration in der Pons. Fall 4.

und Eosinophile (Abb. 1). Vereinzelt finden sich noch große Mononukleäre, Polyblasten. Die Zellen dringen bis über die perivaskuläre Gliamembran; in der Umgebung der Infiltration ist die Markscheide der Nervenfasern zugrunde gegangen, wodurch es zur perivaskulären Demyelinisation gekommen ist (Abb. 2). Während bei der epidemischen Enzephalitis die perivaskuläre Infiltration in der Gegend der Pons und der Hirnbasis eine bestimmte Lokalisation zeigt und die Membrana limitans gliae perivascularis von den infiltrierenden Zellen nicht durchbrochen wird, dringt die Infiltration bei Poliomyelitis auch in die Nervensubstanz der Umgebung. In diesem Sinne erinnert das Bild der Vakzine-Enzephalitis eher an jenes der Poliomyelitis als an jenes der epidemischen Enzephalitis. In unserem Falle sind in der Umgebung der Blutgefäße zahlreiche Fettkörnchenzellen zu finden, ferner sind auch die Gliazellen deutlich vermehrt. An den Meningen ist ebenfalls eine Infiltration zu beobachten, deren Charakter an die perivaskuläre Infiltration erinnert.

Der hier beschriebene Fall bietet das typische Bild der Vakzineenzephalitis. Zu der Geschichte des Falles konnten wir noch von dem Arzt, Herrn *Barta,* der die Pockenschutzimpfung ausgeführt hatte, folgendes erfahren: An beiden Oberarmen trat an den Impfstellen Entzündung auf, gleichzeitig stellte sich Fieber ein. Die enzephalitischen Erscheinungen begannen 6—8 Tage nach der Impfung. *Barta* konnte bei den im Jahre 1929 ausgeführten Schutzimpfungen außer diesem Falle noch eine Enzephalitis und einen Tetanus beobachten, beide endeten tödlich. Er konnte ferner noch die Beobachtung machen, daß die Sommerdarmkatarrhe bei den geimpften Säuglingen schwerer



Abb. 2. Perivaskuläre Demyelinisation in der subkortikalen Marksubstanz. Fall 4. Markscheidenfärbung.

verlaufen als bei den nicht geimpften, scheinbar wird die Widerstandskraft der Kleinkinder durch die Impfung vermindert. *Barta* hält auch die Impfung an bloß einer Stelle für genügend und insofern für vorteilhaft, da es dann zu einer schwächeren Reaktion kommt.

Die hier aufgezählten Fälle bieten Beispiele für verschiedene pathologischen Komplikationen der Vakzination. In Fall 1 handelt es sich um generalisierte Vakzine, in den Fällen 2 und 4 um Vakzineenzephalitis, dennoch besteht zwischen diesen beiden Fällen sowohl in klinischer als auch in histopathologischer Hinsicht ein wesentlicher Unterschied. Fall 2 zeigte klinisch keine an Enzephalitis erinnernde Erscheinungen, histologisch hingegen konnte eben bei diesem Falle als auffallende Veränderung die Entstehung von Thromben in den Venen und

die sich dazu gesellende Hyperämie gefunden werden. Zeichen der perivaskulären Infiltration waren bloß an wenigen Stellen zu sehen. Der Fall erinnert in vielem an jene Fälle, die von *Duzár* und *Baló* als gehäufte Fälle von epidemischer Enzephalitis an einer Säuglingsabteilung beschrieben worden waren. Auch an das Bild der Gehirnthromben bei Pertussis konnte man bei Betrachtung des Falles erinnert werden. Fall 4 bot klinisch und histologisch das Bild jener Fälle, wie sie von *Turnbull* und *McIntosh* als Vakzineenzephalitis beschrieben wurden. Der Verlauf dieses Falles dauerte bloß zwei Tage länger als der vorhergehende, dennoch finden sich histologisch wesentlich andere Veränderungen. Es erscheint zumindest zweifelhaft, daß es sich bei diesen verschiedenen Veränderungen um verschiedene Stadien derselben Krankheit handle, in dem Sinne, daß Fall 2 ein früheres, Fall 4 ein späteres Stadium derselben Krankheit darstellte. Es ist viel wahrscheinlicher, daß die beiden Fälle zwei ganz verschiedenen Reaktionstypen entsprechen. Dies könnte heißen, daß es sich auch um eine verschiedene Ätiologie handle, d. h. daß die nach der Vakzination an einer Gehirnkrankheit sterbenden Kinder nicht an derselben Krankheit zugrunde gehen. Bei näherer Betrachtung des klinischen Verlaufes der in der einschlägigen Literatur bisher veröffentlichten Fälle muß ein gewisser Unterschied stark auffallen: es gibt Fälle mit ausgesprochenen enzephalitischen Symptomen, andere wieder, bei denen diese Erscheinungen fast ganz fehlen; derselbe Unterschied besteht auch im pathologischen Bilde. Die Komplikationen der Vakzination von seiten des Zentralnervensystems müssen demnach nicht dem von *Turnbull* und *McIntosh* beschriebenen Bilde entsprechen, sondern es kann auch andere Reaktionstypen geben. Ein solcher Reaktionstypus zeigt sich vielleicht in der Thrombose der Gehirnvenen.

Unser Fall 3 zeigt, zu welchen Komplikationen eine Krankheit, deren Bestehen nicht bekannt war, nach der Vakzination führen kann. Infolge der Vakzination können latente Krankheiten aktiviert werden. Dieser Fall zeigt auch, daß bei der Vakzination nicht bloß die zerebralen Komplikationen eine Gefahr bedeuten. Um bezüglich der schädlichen Folgen der Vakzination Klarheit zu schaffen, wurden in mehreren Ländern teils durch Sammlung statistischer Daten, teils durch Rundfragen die Todesursachen festgestellt. Aus dem Ergebnis wurde von vielen Seiten auf das Vorwiegen der enzephalitischen Kom-

plikationen geschlossen. Unsere Fälle zeigen, daß die Feststellung der Todesursache der nach der Vakzination gestorbenen Kinder aus der — meist mangelhaften — Krankengeschichte allein nicht möglich ist, dies kann bloß auf Grund der gemeinsamen Verwertung der Obduktions-, histologischen und experimentellen Untersuchungsergebnisse gelingen. Die Todesursache ist nicht allein in der Enzephalitis zu suchen. Die Vakzination kann man als Infektion auffassen, die auf ähnliche Weise, wie z. B. Morbilli oder Influenza imstande ist, andere infektiöse Krankheiten bzw. latente pathologische Zustände zu aktivieren. Diese pathologischen Vorgänge können sehr kompliziert sein, und auch bei Bestehen zerebraler Erscheinungen muß es sich nicht bloß um einen Faktor handeln. Die bisher beobachteten zerebralen Veränderungen bieten kein einheitliches Bild, auch ihre Lokalisation ist nicht stets dieselbe, da neben zerebralen Erscheinungen auch rein myelitische Veränderungen beobachtet werden können. Von den bisher beschriebenen Fällen fehlt in einem großen Teile der Obduktionsbefund, meist handelt es sich bloß um klinische Beobachtungen. Experimentelle Untersuchungen wurden bloß in einem kleinen Teile der Fälle ausgeführt. Wir müssen daher mit der Möglichkeit rechnen, daß in Zukunft die genaue histologische und experimentelle Untersuchung viele Fälle in ein anderes Licht stellen werde.

Die Verhütung der Komplikationen der Pockenschutzimpfung.

In Anbetracht der großen Gefahr der Komplikationen der Pockenschutzimpfung ist die Frage der Verhütung dieser von großer praktischer Bedeutung. Ein Teil der Komplikationen kommt dadurch zustande, daß die latente Krankheit eines Individuums durch die Impfung manifest wird. Die Prädisposition zur Generalisierung der Vakzine wird durch das Ekzem geschaffen. Es ist daher äußerst wichtig, daß die Schutzimpfungen nicht schematisch durchgeführt werden, sondern daß der Arzt die individuellen Dispositionen der Kinder beachtet. Falls die zu impfende Person an irgendeiner Krankheit leidet, müssen die Möglichkeiten vor der Impfung erwogen werden. Obwohl die Komplikationen der Pockenimpfung auch schon früher bekannt waren, wurden sie nicht in so engen Zusammenhang mit der Impfung gebracht wie heute; auf der anderen Seite ist man allerdings berechtigt anzunehmen, daß die Komplikationen in neuerer Zeit häufiger auftreten. Man ist daher geneigt, die Ur-

sache für das häufigere Auftreten von Komplikationen in der Qualität der Impfstoffe zu suchen, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß heute im allgemeinen eine virulentere Lymphe verwendet wird als früher. Dieser Umstand findet seine Erklärung in der seit 1926 geltenden internationalen Vorschrift, daß zur Vakzination eine Pockenlymphe zu verwenden ist, die noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 eine sicher positive Reaktion gibt. Die zur Impfung verwendete Lymphe ist um so stärker, je früher die Pusteln von der Haut der Kälber abgeschabt werden; auch durch die rasche Passage wird die Virulenz gesteigert, ferner noch dann, wenn in die Kälberpassage eine Kaninchenimpfung eingeschaltet wird. Ist die Pockenlymphe stärker, d. h. virulenter, dann wird sie folgerichtig eine stärkere Reaktion hervorrufen, somit ist auch die Möglichkeit für die Entwicklung von Komplikationen größer. Man dachte auch daran, daß die Pockenlymphe mit einem anderen — neurotropen — Virus infiziert sein könnte, doch fanden sich bisher keinerlei Beweise für diese Annahme.

Wichtig ist der Umstand, daß von der Vakzineenzephalitis vor allem ältere Kinder befallen werden, während im ersten Lebensjahr die Komplikationen seltener sind. Deshalb wurde auch vom englischen Vakzinationskomitee vorgeschlagen, die Impfungen an den Säuglingen im Alter von 2—6 Monaten durchzuführen. Auch die Statistik *Bastiaanses* zeigt, daß die Vakzineenzephalitis bei Kindern unter 3 Jahren seltener auftritt als im Alter von 4—6 Jahren. In Ungarn sind laut Vorschrift die Kinder im ersten Lebensjahr zu impfen. Es kommt dennoch — wenn auch in geringerer Zahl — zu enzephalitischen Komplikationen. Auch die Schwere der Impfungsreaktion hat einen Einfluß auf das Auftreten der Vakzineenzephalitis. Je stärker die Skarifikation ist und an je mehr Stellen diese ausgeführt wird, um so stärker ist auch die Reaktion und um so häufiger kann es auch zu Komplikationen kommen. In Deutschland wurde empfohlen, die Einschnitte möglichst klein und oberflächlich auszuführen. In Holland wurde die Zahl der Einschnitte von 5 auf 4 reduziert, ferner wird die Verdünnung der Impfstoffe empfohlen. *Leiner* empfiehlt die intrakutane Impfung statt der Skarifikation. *Gorter* und *van Nederveen* wollen durch die 24 Stunden lange Erwärmung der Lymphe auf 37° C deren Virulenz vermindern. *Gildemeister* empfiehlt die Verdünnung der Lymphe 1 : 30.

Es ist die Aufgabe der hygienischen Behörde jedes Landes, auf Grund der Impfgesetze die Vorschriften zu bestimmen, bei deren Einhalten das Auftreten von Komplikationen bei der Pockenschutzimpfung auf das mögliche Minimum reduziert wird.

Zusammenfassung.

1. Sowohl die generalisierte Vakzine als auch die Vakzineenzephalitis können als Komplikation der Pockenschutzimpfung auftreten. Es kann ferner vorkommen, daß durch die Impfung eine latente Krankheit manifest wird oder aber sich verschlimmert.

2. Die Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems nach der Vakzination können in der Form der typischen Enzephalitis verlaufen. Durch die Vakzineenzephalomyelitis erkrankt sowohl das Gehirn als auch das Rückenmark; es handelt sich dabei genau genommen nicht um eine Poliomyelitis, sondern um eine gleichzeitige Erkrankung der weißen und der grauen Substanz. Charakteristisch für die Vakzineenzephalitis ist die perivaskuläre Demyelinisation. Die zerebralen Komplikationen nach der Pockenimpfung müssen jedoch nicht dieses sozusagen klassische Bild der Vakzineenzephalitis zeigen, es kann auch zu zerebralen Komplikationen nach der Pockenimpfung kommen, deren Wesen in der Thrombose der Gehirnvenen, mit mäßigen entzündlichen Erscheinungen oder auch ohne diese, besteht. Der Umstand, daß das histologische Bild der zerebralen Komplikationen nach der Impfung kein einheitliches ist, macht es wahrscheinlich, daß auch die Ätiologie dieser Veränderungen eine verschiedene sein kann.

3. Die gesteigerte Häufigkeit der Vakzineenzephalitis in neuerer Zeit kann darauf zurückgeführt werden, daß heute eine Lymphe von stärkerer Virulenz verwendet wird, wodurch die Geimpften einer stärkeren Reaktion ausgesetzt werden. Unter Beachtung der Impfgesetze sind jene Vorschriften festzusetzen, deren Einhalten das Auftreten der gefährlichen Komplikationen auf das mögliche Minimum vermindert.

Literaturverzeichnis.

Aldershoff u. *Pondman,* Ztrbl. f. Bakt. Orig. 1928. 107. 433. — *Bastiaanse, Therburgh, Bijl* et *Levaditi,* Bull. de l'Acad. de Méd. 1925. 89. 815. — *Bienenstein,* Ztschr. f. Kinderh. 1930. 49. 248. — *Bijl,* Ztrbl. f. d. ges. Hyg. 17, 449. — *Bouman* u. *Bok,* Ztschr. f. d. ges. N. u. Psych. 1927. 3. 495. — *Claude,* Arch. de physiol. norm. et path. 1897. 29. 843. — *Comby,* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 1927. 51. 67. — *Eichhorst,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913. 111. 1. — *Eckstein,* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Berlin 1929. — *Flexner,* Journ. Am. med. Ass. 1930. 94. 305. — *Gallardo,* Arch. de Inst. Nat. d'Hygiène de Alphonso XIII. 1924. 3. 111. — *Gildemeister,* D. Med. Wschr. 1929. 1372. — *Gins, Hackenthal, Kamentzewa,* Ztrbl. f. Bakt. 1929. 110. 115. — *Gonzales,* Compt. Rend. Soc. Biol. 1926. 95. 274. — *Kollár,* Mtsschr. f. Kinderh. 1926. 34. 51. — *Kraus* és *Takaki,* Med. Klin. 1925. 21. 1872. — *Lentz* u. *Gins,* Handb. d. Pockenbekämpfung u. Impf. Berlin 1927. S. 387. — *Levaditi* et *Nicolau,* Compt. Rend. Soc. Biol. 1926. 94. 114. — *Dieselben,* Ann. Inst. Pasteur, 1923. 37. 1. — *Lucksch,* Med. Klin. 1924. 20. 1176. — *Derselbe,* Med. Klin. 1925. 21. 1375. — *McIntosh* and *Scarff,* Journ. of Path. and Bact. 1930. 33. 483. — *Ministry of Health,* Vaccination Report. London 1928. — *Ohtawara,* Scient. Rep. from the Gov. Inst. for Inf. Dis. Tokyo. 1922. 1. 203. — *Perdrau,* Journ. of Path. and Bact. 1928. 31. 17. — *Perritt* and *Carrell,* Journ. Am. med. Ass. 1930. 94. 793. — *Schürmann,* Zieglers Beitr. 1928. 79. 409. — *Thomsen,* Ztschr. f. Immun. Orig. 1912. 14. 198. — *Turnbull* és *McIntosh,* Brit. Journ. Exp. Path. 1926. 7. 181. — *Vedel, Puech* et *Lapeyrie,* Presse Méd. 1927. 1016. — *Westphal,* Arch. f. Psych. 1872. 3. 376. — *Wilson* and *Ford,* Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 1927. 40. 337. — *Wohlwill,* Ztschr. f. d. ges. N. u. Psych. 1928. 112. 20. — *Zappert,* Wien. med. W. 1930. — *Zurukzoglu,* Klin. Wschr. 1927. 6. 70.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

Beitrag zur Kenntnis und zur Therapie der Kala-Azar. Von *S. Constantino*-Palermo. La Pediatria 1930. S. 433.

Von 12 vom Verf. behandelten Patienten mit Kala-Azar starb nur ein einziger an einer interkurrenten Krankheit. Bis zur endgültigen Heilung waren 2—5 Monate Behandlung erforderlich, doch konnte man schon nach einmonatlicher Kur ein deutliches Aufblühen der Kinder wahrnehmen. Der Tartarus stib. wurde von allen, außer einem Kinde, gut vertragen und wurde in einer Gesamtmenge von 0,94—1,8 g verabfolgt. Durch die Krankheit selbst verursachte Nierenstörungen sind keine Kontraindikation gegen die Behandlung, da die Nieren unter der Behandlung heilen. Man soll die Behandlung mit kleinsten Dosen jeden zweiten Tag beginnen und allmählich die Dosis steigern.

K. Mosse.

Verschiedene Pneumokokkentypen unter Optochineinwirkung. Von *H. Kleinschmidt.* Klin. Wschr. 1930. S. 357.

Pneumokokken vom Typ I und IV werden gleichmäßig durch Optochinlösungen 1:300000 bis 1:1000000 abgetötet. Typ III wird nur bis 1:100000 abgetötet. Beträchtlicher ist aber die Widerstandsfähigkeit der hämolytischen Streptokokken, die nur bis 1:10000 abgetötet werden. *Kochmann.*

VII. Konstitutions- und Stoffwechselerkrankungen, innere Sekretion.

Über den Wassergehalt der Haut bei Fettsüchtigen. Von *Georg Recht.* Klin. Wschr. 1929. S. 1748.

Die Resorptionszeit intrakutan angelegter Quaddeln mit physiologischer Kochsalzlösung ist um so kürzer, je höher der Wassergehalt des subkutanen Fettgewebes ist. (Eine für den Pädiater interessante Tatsache, die zur Beurteilung der Hydrolabilität des Fettgewebes bei Säuglingen nachzuprüfen wäre. Ref.) *Kochmann.*

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der alimentären Blutzuckerkurve bei Kindern, namentlich bei solchen im Stadium der zunehmenden Fettsucht. Von *G. Erb.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Auch bei Kindern ist im Stadium der Gewichtsabnahme die hypoglykämische Phase verringert, im Stadium der Gewichtsgleichheit normal und im Stadium der Gewichtszunahme gesteigert. Bei 3 fettsüchtigen Kindern erfolgt bei nur einmaliger Zuckergabe eine zweite hyperglykämische Welle. Die Blutzucker-Nüchtern-Werte sind bei Kindern mit zunehmender Fettsucht erhöht. *Unshelm.*

Spontane Hypoglykämie beim Kind. Von *H. Josephs.* Amer. journ. dis. child. 746. *38.* 1929.

Verf. berichtet über hypoglykämische Zustände bei Kindern, die charakterisiert sind durch Somnolenz, eventuell Coma, Erbrechen, Krämpfe und Ketonurie. Etwa die Hälfte der Kinder wurde gesund. In 2 Fällen erfolgte

der Tod und die Sektion ergab eine Fettleber. Auch fieberhafte Infekte leiten meist die Erkrankung ein. — Therapeutisch wird die Verabreichung von Traubenzucker empfohlen. *Schiff.*

Eine Studie über orthoglykämische Glykosurien, mit besonderer Berücksichtigung der Vererbung. Von *U. Hjärne.* Klin. Wschr. 1929. S. 1762.

Glykosurien nach Glykosebelastung ohne diabetische Symptome sind gutartig. Sie sind erblich nach dem Schema einer einfach dominanten Eigenschaft. Diabetes mellitus und orthoglykämische Glykosurie sind wahrscheinlich verschiedenen Ursprungs. *Kochmann.*

Zuckerstoffwechsel und Wasserhaushalt. Von *Heinz Taterka.* Klin. Wschr. 1929. S. 1763.

Bei herzkranken Diabetikern ist die Insulinwirkung stärker und setzt später ein als bei nichtherzkranken. Nach Traubenzuckerbelastung steigt der Blutzucker langsamer und weniger stark an. Herzgesunde Diabetiker, bei denen die Insulinbehandlung Ödeme hervorgerufen hat, verhalten sich wie herzkranke. Zwei Diabetiker im Zustande kardialer Insuffizienz zeigten erhöhte Zuckertoleranz, vielleicht infolge gesteigerter Durchblutung des Pankreas. *Kochmann.*

Studien über das Manifestationsalter und die Hereditätsverhältnisse des kindlichen Diabetes mellitus. Von *Richard Wagner* und *Richard Priesel.* Klin. Wschr. 1929. S. 1398.

Die Kurve des Manifestationsalters erreicht schon im 3. Lebensjahr einen ersten Höhepunkt, steigt dann langsam und vom 10.—12. Jahr rapide bis zum Gipfel im 13. Jahre an, um dann bis zum 15. Jahr wieder bis unter den ersten Höhepunkt abzufallen. Unter 108 diabetischen Kindern wurde 29mal sichere erbliche Belastung festgestellt, bei jüdischen Kindern doppelt so häufig als bei nichtjüdischen. Im ganzen war der Anteil der jüdischen Kinder am ganzen Material 28%. Der Diabetes ist sowohl rezessiv wie dominant vererbbar. Doppelbelastung begünstigt das Auftreten des kindlichen Diabetes. Ehen zwischen Diabetikern sollten vermieden oder sterilisiert werden. *Kochmann.*

Über den Diabetes mellitus im Kindesalter. Von *R. Priesel* und *R. Wagner.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Zusammenstellung der wichtigsten Daten über 78 in der Wiener Kinderklinik in Behandlung stehende Diabetiker. Verf. berichten über die Verteilung auf die beiden Geschlechter, das Manifestationsalter, die Rassenzugehörigkeit, Hereditätsverhältnisse, die Länge des Spitalaufenthaltes, die Entwicklung der Kinder, die Beziehungen zu der Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten, schließlich über die gegenwärtige Diätzusammensetzung und die Insulintherapie ihres Materials. *Unshelm.*

Das Verhalten der Blutkörperchen bei Diabetes mellitus sowie bei azidotischen Zuständen. Von *O. J. Nielsen.* Klin. Wschr. 1930. S. 299.

Im diabetischen Koma steigt die Zahl der weißen Blutkörperchen. Diese Steigerung beginnt schon im präkomatösen Stadium, verhält sich aber nicht proportional zum Grade der Azidose. Die Zählung der Leukozyten kann differentialdiagnostisch verwandt werden, wenn es sich um Unterscheidung zwischen Koma und Insulinschock handelt. Auch für die Insulindosierung bei Fieberzuständen der Diabetiker ist sie zu verwerten. *Kochmann.*

Coma diabeticum. Von *H. Cohn.* Journ. amer. med. assoc. 1929. *93.* 426.

Differentialdiagnose zwischen Koma und Insulinüberdosierung. Bei letzterer fehlen die Symptome der Exsikkose in der Regel. Wenn der Urin keinen Zucker und auch keine Ketosäuren enthält, dann handelt es sich um einen Insulinschock. Wenn im Harn Zucker, aber keine Ketokörper nachzuweisen sind und die Anamnese ergibt, daß der Patient mit Insulin behandelt wurde, dann soll Zucker und etwas Alkohol verabreicht werden und nach zirka 1/2 Stunde wieder der Urin untersucht werden. Wenn jetzt kein Zucker im Urin nachzuweisen ist, dann handelt es sich um einen Insulinschock. Therapie: reichliche Zufuhr von K.H.

Beim Koma soll sofort Insulin verabreicht werden. Man versäume keine Zeit mit der Blutuntersuchung. Insulin soll 1/2—1stündlich gegeben werden unter Kontrolle des Blutzuckers. Auch soll subkutan oder intravenös Flüssigkeit in Form einer 10%igen Glykoselösung verabreicht werden. Die Mortalität am Coma diabeticum beträgt noch immer 25%. *Schiff.*

Vermeidung des Coma diabeticum. Von *E. P. Joslin.* Journ. amer. med. ass. *93.* 1929. 33.

1. Halbstündlich sollen 10—40 Einheiten Insulin so lange subkutan gespritzt werden, bis die Trübung des Sensoriums schwindet, die Atmung normal wird und die Glykosurie abnimmt.

2. Zur Bekämpfung der Exsikkose soll reichlich subkutan physiologische NaCl-Lösung gespritzt werden.

3. Koffein zur Stimulierung der Zirkulation.

4. Magenspülung, dann Verabreichung von kohlenhydrathaltiger Flüssigkeit (50 g K.H.). *Schiff*-Berlin.

Behandlung des Diabetes mit Cholosalin. Von *Hermann Steinitz.* Klin. Wschr. 1930. S. 536.

Cholosulin ist eine Additionsverbindung von Insulin und Desoxycholsäure, die, per os verabreicht, den Blutzucker beeinflussen soll. Die Verf. haben bei ihren Versuchen keinen nennenswerten Einfluß des Cholosulins weder im akuten Blutzuckerversuch noch bei chronischer Behandlung gesehen. Auch eine Stapelwirkung konnte in keinem Falle nachgewiesen werden.

Kochmann.

Die Häufigkeit des subkutanen Fettschwundes nach Insulininjektionen. Von *A. Fischer.* Amer. journ. dis. child. 1929. *38.* 715.

Lokalen Schwund des subkutanen Fettgewebes sah Verf. bei 24 mit Insulin behandelten diabetischen Kindern in 14 Fällen. Sicherlich sind hierbei nicht die Lipasen im Insulin im Spiele. Wahrscheinlich ist, daß der Fettschwund durch den durch die wiederholte Injektion von Insulin herbeigeführten entzündlichen Reiz verursacht wird. *Schiff.*

Einfluß des Diphtherietoxins auf die Insulinwirkung. Von *E. Wetzley.* Amer. journ. dis. child. *37.* 1929. 511.

Bei mit Diphtherietoxin behandelten Kaninchen ist das Insulin — gemessen an der hypoglykämischen Wirkung — weniger wirksam als beim gesunden Tier. Wird Di.-Toxin mit Insulin gemischt und nach einigen Minuten Kaninchen gespritzt, dann ist das Insulin voll wirksam. — Wird die Mischung hingegen bei 37° 18 Stunden lang stehengelassen, dann ist die hypoglykämische Wirkung des Insulins herabgesetzt. *Schiff.*

Beitrag zur Pathogenese des azetonämischen Erbrechens der Kinder. Von *W. Heymann.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei einem Kind mit azetonämischem Erbrechen werden sowohl normale Blutzuckerwerte im Anfall als auch ein normaler Verlauf der glykämischen Reaktion nach Zuckerbelastung in der anfallfreien Zeit gefunden. Hingegen besteht eine bedeutend stärker und länger anhaltende Adrenalinhyperglykämie im Anfall (ausgelöst durch Kohlehydratentzug) als bei einem normalen Kontrollkind. Auf die Ähnlichkeit des azetonämischen Erbrechens mit der Hyperemesis gravidarum wird hingewiesen und eine Störung der Oxydationsprozesse der Kohlehydrate in der Leber vermutet. *Unshelm.*

Zuckertoleranz beim Herterschen Infantilismus. Von *MacLean* und *Sullivan.* Amer. journ. dis. *38.* 1929. 16.

Bei 14 Kindern mit Herterschem Infantilismus fanden Verf. eine gesteigerte Toleranz für Dextrose. Dextrose, Galaktose, Fruktose in größeren Mengen per os verabreicht, führten nicht zu einer Hyperglykämie. Hingegen stieg der Blutzucker an, wenn Dextrose und Fruktose, in gleichen Mengen gemischt, dem Kinde verabreicht wurde. Verf. glauben hierin die Erklärung für die gute Verträglichkeit von Bananen bei diesen Kindern gefunden zu haben (Invertzucker). *Schiff.*

Stoffwechselstudien an einem Kind mit Alkaptonurie. Von *F. Braid* und *E. Hickmans.* Arch. dis. child. Nr. 24. S. 389.

Die tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse ist besser im Original nachzulesen. *Erna Lewy.*

Beitrag zur Thyroxinbehandlung des kongenitalen Myxödems. Von *E. Nobel* und *W. Kornfeld.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei einem 17jährigen Mädchen mit schwerem kongenitalen Myxödem wird nach Behandlung mit Thyroxin wenigstens somatisch ein gewisser Erfolg erzielt. *Unshelm.*

Gauchersche Krankheit. Von *Hoffmann* und *Makler.* Amer. journ. dis. child. 1929. *38.* 775.

Bei Kindern oft Pigmentation der Haut, hämorrhagische Erscheinungen und nervöse Symptome (Opisthotonus, Spasmen, Strabismus, Nackensteifigkeit) zu sehen. Im Blute hypochrome Anämie und Leukopenie und Thrombopenie. Ein selbstbeobachteter Fall (17 Monate altes Kind) wird mitgeteilt. *Schiff.*

VIII. Nervensystem und Gehirn, Erziehung.

Nervensystem und Gehirnakrodynie. Von *C. W. Myckoff.* Amer. journ. dis. of child. *37.* 1929. 88.

Ätiologisch spielen Infekte eine Rolle, jedenfalls gehen solche der Erkrankung stets voraus. Das Hauptsymptom ist die Rötung und Schwellung der Hände und der Zunge und eine Desquamation daselbst. Oft ist auch ein Rash zu beobachten. Stets ist starkes Schwitzen vorhanden. Die Kinder sind unruhig, trophische Störungen der Haare und Nägel können auftreten, auch kann es zur Lockerung und Ausfall der Zähne kommen, ohne daß am Zahnfleisch selbst etwas Pathologisches beobachtet werden könnte. Ein sehr ernstes Symptom ist die schwere Anorexie der Kinder. Fast in allen Fällen sind die Patienten lichtscheu. Leichte Temperatursteigerungen kommen vor. Die

Muskulatur ist hypotonisch, das subkutane Fett gering. Die Sehnenreflexe fehlen oder sind abgeschwächt. Die wenigen Sektionsbefunde machen eine periphere Neuritis der sensiblen Nerven wahrscheinlich. Therapeutisch am wichtigsten ist es, die Ernährungsschwierigkeiten zu überwinden.

Schiff-Berlin.

Hefe und bestrahltes Ergosterin in der Therapie der Akrodynie. Von *S. J. Mc.Clendon.* Journ. amer. med. ass. *93.* 1929. 455.

Guter Erfolg bei einem zweijährigen Kinde. Verf. glaubt, daß die Akrodynie eine Avitaminose ist. *Schiff.*

Ein Symptom der Chorea. Von *W. Stoeltzner.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Wird ein krankes Kind aufgefordert, Luft zu holen, öffnet es den Mund, statt einzuatmen. *Unshelm.*

Eine Studie über den Kalziumstoffwechsel während der akuten Stadien der Chorea bei Kindern. Von *Warner.* Lancet. 15. Febr. 1930. S. 339.

Die bekannte Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit choreatischer Kinder veranlaßten zu untersuchen, ob etwa ein Kalziummangel vorliege. In der Tat wurden im Serum ziemlich niedrige Werte gefunden, die ansteigen, wenn die Krankheit nachläßt. Kinder haben im allgemeinen höhere Werte als Erwachsene, aber bei den Kindern der Armen, die so häufig von dem Leiden befallen werden, ist der Kalziumgehalt niedrig. Diese Tatsache hängt mit der bei sozial Schlechtgestellten häufigen Unterentwicklung zusammen; denn einerseits wird Kalzium in großer Menge zur Knochenbildung gebraucht, andererseits sind gerade in diesen Kreisen Rachitis und Tetanie weit verbreitet. Im Liquor cerebrospinalis ist der Kalziumgehalt bei Chorea konstant niedrig, 13—15% unter der Norm, und steigt bei einsetzender Genesung, entsprechend der dann verminderten elektrischen Erregbarkeit. Ohne daß die entzündliche Genese der Chorea geleugnet wird, erscheint ein ätiologischer Zusammenhang dieser Infektion mit einem fehlerhaften Kalziumstoffwechsel annehmbar. *Erna Lewy.*

Das vegetative Nervensystem beim Typhus abdominalis des Kindes. Von *A. I. Gus* und *I. I. Litwak.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei Verwendung des Aschnerschen Reflexes wird festgestellt, daß im Fieberstadium des Typhus anscheinend eine Depression des parasympathischen Systems vorliegt. In der Rekonvaleszenz tritt dagegen die Reizung des parasympathischen und die Zurückdrängung des sympathischen Systems deutlich hervor. *Unshelm.*

Ein Fall von Hemiplegie nach Diphtherie. Von *Otto Saxl.* D. med. Wschr. 1930. Nr. 9.

Das 8—9jährige Kind wird mit stark ausgedennter Rachendiphtherie ins Spital eingeliefert, erhält nur 3000 A.E.-Serum, zeigt die Zeichen einer Myokarditis, erkrankt am 19. Tage mit Bewußtlosigkeit und tonischem Krampfanfall. Als Reizzustand danach periphere und zentrale Lähmungen: Fazialis und Hypoglossus-Parese, motorische Aphasie, schlaffe Lähmung der rechten oberen und unteren Extremität, Fehlen des rechten Bauchdeckenreflexes. Weitgehende Besserung, aber keine restitutio ad integrum. *W. Bayer.*

Über einen seltenen Fall von Gehirntuberkulose. Von *E. Gorter.* Ztschr. für Tbc. 55. 414. 1930.

12jähriger Knabe, der nach einem Kopftrauma mit Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankte. Bei der Aufnahme meningeale Erscheinungen. Lumbalpunktion, Druckerhöhung, keine Zellvermehrung, Nonne schwach +, Pandy —, keine Tuberkelbazillen, serologische Reaktionen auf Lues —, Pirquet +. Der Verdacht auf Meningitis tbc. wurde durch eine später auftretende Zellvermehrung im Liquor noch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Schädels ergab im Bereich des Corpus callosum kleine weiße Flecke (verkalkte Tuberkel?). Unter häufigen Lumbalpunktionen allmähliche Besserung. Nach 3 Monaten frei von Beschwerden und krankhaften Symptomen. Es wird die Frage diskutiert, ob es sich um einen lokalen meningitischen Prozeß oder um einen Solitärtuberkel handelt. *Opitz*-Berlin.

Gehirnblutung bei einem gesunden Kind infolge eines Unfalls mit nachfolgender Genesung. Von *G. H. R. Holden* und *H. S. Le Marquand.* The Lancet. 2. Febr. 1929. S. 229.

Bei einem 9jährigen Mädchen trat nach einem Stoß gegen die rechte Stirnseite eine linksseitige Hemiplegie unter Bewußtseinsverlust auf. Wiederkehr des Bewußtseins nach 6 Stunden. Nach 4 Monaten noch deutliche Reste der spastischen Lähmung. *Robert Cahn.*

Enzephalitis im Kindesalter. Von *B. Beverly.* Amer. journ. dis. child. *37.* 1929. 600.

Nichtepidemische Fälle: 2 Haupttypen: der eine entwickelt sich anschließend an einen akuten fieberhaften Infekt, der andere entspricht der zerebralen Form der Poliomyelitis. Der Beginn ist akut, mit Fieber, Krämpfen und Koma. Die Krämpfe sind meist einseitig. Die Patienten sterben entweder innerhalb von einigen Tagen oder es tritt allmähliche Heilung ein. Meist kommt es in den geheilten Fällen zu Spasmen oder zur Imbezillität. Die anatomische Untersuchung ergibt Blutungen im Gehirn.

Die poliomyelitische Form setzt subakut mit Kopfschmerzen und Erbrechen ein. Die Symptome sind von der Lokalisation der Erkrankung abhängig. Differentialdiagnostisch wichtig sind die Hirnhautsymptome und die Schwäche der Nackenmuskulatur. Leichte periphere Lähmungen kommen vor.

Epidemische Enzephalitis: Sie setzt subakut, anschließend an katarrhalische Infekte, ein. Fieber, Lethargie, Lähmung der Augenmuskulatur und des Fazialis, abnormes Verhalten der Tiefenreflexe ist die Regel. Maskenartiger Gesichtsausdruck. — Oft besteht, anschließend an die Lethargie, Schlaflosigkeit. Das Gehirn ist ödematös und zeigt zerstreut Blutungen. Ein Teil der geheilten Fälle zeigt Residuen. Von diesen sind am wichtigsten der Parkinsonismus und die psychische Störung. Auch kann sich Adipositas mit Ausfallserscheinungen im Nervensystem einstellen. Von den psychischen Störungen ist zu erwähnen die Ängstlichkeit und die starke Reizbarkeit. Tiefe, gehetzte Atmung kommt oft vor. Intelligenzdefekte fehlen meist. —

Als eine besondere Gruppe wird die *toxische Enzephalitis* beschrieben. Die anatomischen Veränderungen sind nicht entzündlicher Natur und sind in die Rinde lokalisiert. Der Beginn ist akut, anschließend an einen katarrhalischen Infekt. Das Sensorium ist getrübt, Fieber, Krämpfe, meningeale Erscheinungen sind in der Regel vorhanden. Die meisten Kinder werden gesund. Über die Folgeerscheinungen kann noch nichts Sicheres gesagt werden.

Schiff.



I.

(Aus der Berliner Universitätskinderklinik.)

Bewegungs- und Atemstörungen schwachsinniger Säuglinge.

Von

ALBRECHT PEIPER.

Gehirnkrankheiten der verschiedensten Art führen zum angeborenen Schwachsinn. Häufig beschränken sie sich nicht darauf, die Entwicklung der Intelligenz zu hemmen, sondern stören die Hirntätigkeit noch in anderer Weise. Vor allem betroffen werden die Bewegungszentren und das Atemzentrum, deren veränderte Tätigkeit zu wichtigen klinischen Erscheinungen führt.

1. Bewegungsstörungen.

Bekanntlich leiden viele schwachsinnige Kinder an Krämpfen. Wir fassen dabei nicht den Schwachsinn als Folge der Krämpfe auf oder umgekehrt, sondern sehen in beiden die Folge der gleichen Gehirnschädigung.

Die Forschung, die sich mit den Krämpfen des Kindesalters beschäftigt, hat vor allem nach einer ätiologischen Einteilung gesucht. Daneben gibt es aber noch eine andere, seltener benutzte Möglichkeit, die verschiedenen Krampfformen voneinander zu sondern, nämlich die *Einteilung nach dem klinischen Bilde* ohne Rücksicht auf die Ätiologie. Beim gleichen Kinde verlaufen nämlich viele Anfälle, vor allem wenn sie rasch aufeinander folgen, in ganz ähnlicher Weise. Vergleicht man nun die Anfälle des gleichen Kindes in größeren Zwischenräumen oder verschiedener Kinder miteinander, so ergeben sich Unterschiede, die aber doch wieder gewisse gemeinsame Züge erkennen lassen. Das klinische Bild des einzelnen Anfalles ist nämlich nicht so sehr von der Ursache abhängig, die dem ganzen Krampfzustande zugrunde liegt, sondern entsteht als Reaktion eines bestimmten nervösen Gebietes. So können ganz verschiedene Krampfschäden die gleiche Angriffsstelle haben und daher Anfälle hervorbringen, die klinisch miteinander die größte Ähn-

lichkeit besitzen. Beispielsweise treten bei Hirnhautentzündung, Tetanie und Epilepsie so ähnliche Krämpfe auf, daß sich nach dem klinischen Bilde der Anfälle allein nicht auf die ganz verschiedene zugrunde liegende Ursache schließen läßt.

Den wichtigsten Bestandteil des voll ausgebildeten Krampfanfalles bildet die Bewegungsstörung in der peripheren Muskulatur. Sie erfolgt in „krampfhafter“ Stärke unter dem Bilde eines vermehrten Muskeltonus (tonischer Krampf), rhythmischer Zuckungen (klonischer Krampf) oder beider Krampfformen gleichzeitig oder nacheinander.

Zipperling, Muskens, Eckstein-Paffrath und ich haben gefunden, daß bei jungen Säuglingen, besonders bei Frühgeburten, Zuckungen im Gesicht, aber auch am Rumpf, an Händen und Füßen häufig vorkommen. Nach meiner Auffassung sind die Hemmungen, die später dem Zustandekommen dieser Muskelzuckungen entgegenwirken, auf den frühen Entwicklungsstufen noch nicht ausgebildet. Die terminalen Krämpfe, die bei vielen sterbenden Säuglingen in den letzten Stunden vor dem Tode auftreten, verlaufen unter dem gleichen klinischen Bilde. Auch hier handelt es sich nicht so sehr um vollausgebildete Krämpfe, sondern um Zuckungen in den verschiedenen Muskelgebieten. Während des Sterbens sinkt die Erregbarkeit des Hirnstamms auf eine Stufe, die für Frühgeburten physiologisch ist. Wie ich[1]) gezeigt habe, durchläuft dabei das Atemzentrum die gleichen Erregbarkeitsstufen wie die Bewegungszentren.

Schon bei diesen Krampfformen sind zitternde Bewegungen, etwa in der Gesichtsmuskulatur oder in der Zunge, nicht selten. Der eigentliche Klonus bildet dagegen einen wesentlichen Bestandteil des vollausgebildeten Krampfanfalles. Es ist nun keine Frage, daß schon bei Neugeborenen deutliche klonische Krämpfe zu beobachten sind; man hat daraus geschlossen, daß die Hirnrinde dieser Kinder bereits arbeitsfähig sei. Es sollen nämlich nach *Ziehens* Untersuchungen, denen die späteren Forscher größtenteils zugestimmt haben, die Kloni nur durch eine *Rinden*erregung zustande kommen, während die tonischen Krämpfe auf eine Erregung tiefer gelegener Zentren zurückgeführt werden.

Gegen diese Auffassung sprechen bereits die Versuchsergebnisse *Schoens,* der bei großhirnlosen Kaninchen klonische Krämpfe hervorrufen konnte, indem er sie mit Hexeton oder Kardiazol vergiftete. *W. Trendelenburg* bezweifelt indessen die

---

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. *127*, 1930, S. 157, und Mon. f. Kinderheilk. *47*, 1930, S. 183.

Beweiskraft dieser Versuche. Die klonischen Erscheinungen hätten nur in Lauf- oder Sprungbewegungen bestanden, ohne daß eigentliche klonische Krämpfe aufgetreten wären, die ganz anders aussähen als diese Ortsbewegungen.

An anderer Stelle[2]) habe ich bereits ausführlich die Gründe dargelegt, die dagegen sprechen, daß die Hirnrinde des menschlichen Neugeborenen bereits arbeitsfähig wäre. Es muß ja immer fraglich bleiben, wieweit man die Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen übertragen darf. Jedenfalls ließen sich bei großhirnlosen Mißgeburten Befunde erheben, nach denen Kloni auch ohne Hirnrinde möglich sind.

So sah *Wichura* bei einem Anenzephalus dreimal klonische Zuckungen im Gesicht und in einem Arm. Bei einem anderen Anenzephalus, den *Creutzfeld* und ich 7 Wochen lang beobachteten, waren gleichfalls klonische Zuckungen mit großer Deutlichkeit zu finden. Es bestand nämlich eine ungewöhnlich starke Schreckreaktion, die nach Art des Umklammerungsreflexes ablief. Gleichzeitig traten in den Armen, weniger stark in den Beinen, kräftige klonische Zuckungen auf. Fast bei jedem Neugeborenen kann man in den ersten Lebenstagen während der Schreckreaktion derartige Kloni beobachten. Im Vergleich dazu waren die Kloni des neugeborenen Anenzephalus besonders stark und langdauernd. Die ohne äußeren Anlaß ausgeführten Bewegungen wurden gleichfalls, — wie bei gesunden Neugeborenen, — von klonischen Zuckungen in den Armen begleitet. Diese Übererregbarkeit verschwand allmählich im Laufe der ersten Lebenswoche, wie sie auch beim gesunden Neugeborenen zu verschwinden pflegt. Vollausgebildete Krampfanfälle, die dem epileptischen Anfall entsprechen, traten dagegen nicht auf. Trotz aller Tierversuche spricht auch dieser Fall dagegen, daß beim Menschen das Zustandekommen der Kloni unbedingt an die Tätigkeit der Hirnrinde geknüpft ist.

Die klonisch-tonischen Krämpfe, die das Wesentliche des schweren Krampfanfalles ausmachen, lassen sich nicht als Enthemmung oder Entfesselung tiefer stehender Zentren auffassen. Nichts spricht dafür, daß es sich bei ihnen um einen Rückschlag in ursprünglichere niedere Bewegungsformen handelt; sie bilden vielmehr, wie noch vor kurzem *O. Förster* betont hat, den Ausdruck eines Erregungszustandes, von dem die Bewegungszentren befallen werden.

---

[2]) Jahrb. f. Kinderheilk. *111*. 1926. S. 290.

Nicht immer kommt das Bild eines klonisch-tonischen Krampfes zustande. So ist es nichts Ungewöhnliches, daß *ein physiologischer Reflex ganz oder teilweise als krampfhafte Bewegungsstörung erscheint*, ohne daß der Reiz, der ihn sonst hervorzurufen pflegt, eingewirkt hat. Häufig erfolgen schon die gewöhnlichen Bewegungen des jungen Säuglings im Sinne der Schreckreaktion (= Umklammerungsreflex). Bei Krampfkindern sieht man nicht selten plötzlich diese Bewegungsform auftreten, ohne daß ein äußerer Anlaß vorläge. Am leichtesten läßt sich der Vorgang im Schlafe beobachten, wenn alle störenden Bewegungen fortgefallen sind. Ohne von einem Reiz getroffen zu sein, zuckt das schlafende Kind plötzlich zusammen und macht Bewegungen im Sinne der Schreckreaktion, wobei sich gleichzeitig der Atemrhythmus ändert. Am deutlichsten ausgeprägt fand sich diese Erscheinung bei dem erwähnten Anenzephalus, und zwar nur in der ersten Lebenszeit, in der das Kind auch sonst stark übererregbar war.



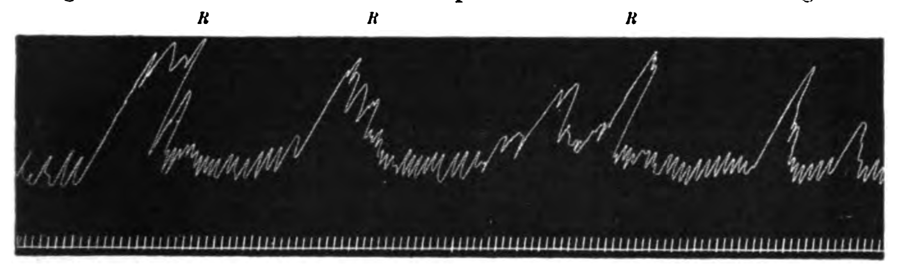
Kurve 1. Kind 1 (vgl. Anhang). Periodische Atem- und Bewegungsstörung bei unbehandeltem Myxödem im Schlafe. Jedesmal, wenn sich die Atmung beschleunigt, zuckt das Kind zusammen und macht Bewegungen im Sinne des Umklammerungsreflexes. Zeit in Sekunden. (Einatmung aufwärts.)

Ähnlich verhielt sich ein Kind mit Myxödem, bei dem im tiefen Schlafe mit großer Deutlichkeit eine periodische Bewegungsstörung im Sinne der Schreckreaktion eintrat, während sich jedesmal der Atemrhythmus beschleunigte (Kurve 1). Geringere Stufen der gleichen Bewegungsstörung, z. B. gleichzeitiges Ballen beider Hände ohne Veränderung des Atemrhythmus, findet sich bei Krampfkindern häufiger.

Am stärksten kommt der Umklammerungsreflex in den „Blitzkrämpfen" zum Ausdruck, wie sie vor kurzem von *Moro* und *Asal* im Anschluß an frühere Untersucher beschrieben wurden. Die Kinder verlieren ganz plötzlich das Bewußtsein. Wie von einem Schlage getroffen, knicken sie zusammen. Der Kopf fällt nach vorn, und die beiden Arme fahren auseinander oder werden ruckartig zusammengekrampft. „Man wird bei Betrachtung dieser Bewegungsformen, was die Extremitätenbewegung anbelangt, an die Umklammerungsbewegungen des Neugeborenen und Säuglings innerhalb des ersten Trimenons erinnert" *(Lederer)*. Den Ausgangspunkt der Nick-, Gruß- und

Blitzkrämpfe sieht *Lederer* im Pallidum und spricht daher geradezu von einer „Pallidum-Epilepsie". Mir erscheint es indessen nicht möglich, heute schon zu einer genaueren Lokalisation zu kommen. Gegen den Sitz im Pallidum spricht der inzwischen veröffentlichte Anenzephalus von *Catel-Krauspe,* der einen Umklammerungsreflex besaß, obwohl sein Zentralnervensystem im wesentlichen nur bis zur Medulla oblongata hinauf ausgebildet war.

Gleichfalls subkortikal bedingt sind die *Reckkrämpfe,* denen ein physiologischer Reflex zugrunde liegt. Junge Säuglinge, auch Frühgeburten, recken und strecken sich nämlich in genau der gleichen Weise wie der Erwachsene. Genau wie dieser gähnen sie dabei und setzen die Bauchpresse in Tätigkeit. Natürlich hat dieser Vorgang keine krankhafte Bedeutung. Gelegentlich treten aber bei Krampfkindern außerhalb der eigent-



Kurve 2. Kind 2. W. R. Reckkrämpfe (*R*) im Schlafe. Unter Anspannung der Bauchpresse reckt sich das Kind, indem es die Arme über den Kopf ausstreckt. Zuletzt innerviert das Kind zweimal die Bauchpresse, ohne sich zu recken. Zeit in Sekunden.

lichen Krampfanfälle Reck- und Streckbewegungen auf. So hatte das Kind 2[3]) eben einen klonisch-tonischen Krampf durchgemacht. Im Anschluß daran reckte es sich wiederholt in kurzen Zwischenräumen, wobei es die Arme über den Kopf nach oben streckte und, wie Kurve 2 zeigt, jedesmal die Bauchpresse anspannte. Der Mund wurde dabei einige Male geöffnet, ohne daß es aber zu einem richtigen Gähnen kam. Auf der wiedergegebenen Kurve setzte es zuletzt nur noch die Bauchpresse in Tätigkeit, ohne sich zu recken; gleich danach traten aber aufs neue Reckbewegungen auf.

Es erscheint also wieder ein physiologischer Reflex ganz oder in Bruchstücken als Teil eines Krampfanfalles. Daß es sich um einen *krankhaften* Vorgang handelt, geht aus der periodischen Wiederkehr und dem Anschluß an den Krampf hervor. Derartige Reckkrämpfe sind bereits von *Dumpert* beschrieben

[3]) Vgl. Anhang.

worden, der sie bei Mensch und Tier vor allem während der Verblutung beobachtete. Bei Säuglingen und Kleinkindern sah er sie wiederholt kurz vor dem Tode auftreten. Er hält den physiologischen Gähnreflex für einen indirekten Gefäßreflex, der die Durchblutung des Gehirns fördert, und schreibt deshalb den terminalen Reckkrämpfen die gleiche Wirksamkeit zu.

Gähnen und sich recken konnten bereits die großhirnlosen menschlichen Mißgeburten von *Gamper, Catel-Krauspe* und *Creutzfeld-Peiper*. Da im Falle *Catel-Krauspe* nur das verlängerte Rückenmark gebildet war, muß das entsprechende Zentrum dort gesucht werden. Von der gleichen Stelle dürften die beschriebenen Reckkrämpfe abhängen.

Noch eine andere Krampfform möchten wir hervorheben, *die rhythmischen Saugbewegungen*. Gewiß treten gelegentlich bei jedem Säugling Saugbewegungen auf, ohne daß auch nur die Lippen berührt wurden. Reagieren doch viele Säuglinge schon auf den Anblick eines neuen Gegenstandes mit Saugbewegungen. Begleiten diese einen Krampfanfall, so wiederholen sie sich so häufig, daß der Speichel zu Schaum zerschlagen wird. Bei Krampfkindern treten gelegentlich derartige krampfhafte Saugbewegungen außerhalb der eigentlichen Anfälle auf, ohne mit einer weiteren Bewegungsstörung verbunden zu sein.

Teilkrämpfe wie die Schreckreaktionen, die Reckkrämpfe und die eben beschriebenen Saugkrämpfe sind auf Erregungszustände der entsprechenden subkortikalen Reflexzentren zurückzuführen.

Auch wenn keine Krämpfe auftreten, befinden sich die Bewegungszentren der schwachsinnigen Säuglinge häufig in einem Zustande erhöhter Erregbarkeit. Es handelt sich dabei, wie aus Tierversuchen mit Krampfgiften hervorgeht, um *Vorstufen der eigentlichen Krampfanfälle*. *Muskens* beobachtete nämlich bei Tieren, die mit Bromkampfer vergiftet waren, gesetzmäßig nacheinander Zuckungen auf Tastreize, auf Geräusche, dann vereinzelte, ohne äußere Reize auftretende Zuckungen, weiter Zuckungsgruppen und schließlich epileptische Krämpfe. Wie beim menschlichen Epileptiker wurde der Eintritt der Krämpfe durch Einschlafen oder Erwachen begünstigt. Auf Grund seiner Tierversuche erblickt *Muskens* in den Schreckreaktionen des Menschen (von ihm als myoklonische Reflexe bezeichnet), Vorstufen des epileptischen Anfalles.

Nun sind tatsächlich viele schwachsinnige Säuglinge auffallend schreckhaft. Plötzlich einwirkende Reize, die das Kind

in voller Ruhe treffen, führen zur Schreckreaktion: das Kind zuckt zusammen, Arme und Beine bewegen sich im Sinne des Umklammerungsreflexes, gleichzeitig stockt die Atmung. Die Schreckreaktion ist durch kräftige Reize schon beim gesunden Säugling auszulösen, und zwar desto leichter, je jünger er ist. Unter günstigen Bedingungen tritt sie sogar noch beim Erwachsenen auf. Im Grunde genommen handelt es sich also um einen physiologischen Vorgang. Pathologisch wird die Reaktion dadurch, daß sie häufig schon bei geringen Anlässen auftritt, die das gesunde Kind völlig unberührt lassen.

Wird das Kind in voller Ruhe von dem Reiz getroffen, so ist es gleichgültig, welches Sinnesgebiet gereizt wird. Das Herantreten des Erwachsenen ans Bett, leichte Berührung, mäßige Geräusche usw., alles wird vom Kinde mit einer mehr oder weniger deutlichen Schreckreaktion beantwortet.

Manche Kinder sind so übererregbar, daß man durch äußere Reize geradezu einen Krampfanfall auslöst. So beschreibt *H. Vogt*, wie bei einem epileptischen Kinde durch das Geräusch einer fallenden Kiste ein Krampfanfall herbeigeführt wurde. Ebenso beobachteten *Isbert* und *ich*[4]) einen mikrozephalen Idioten, bei dem sich durch plötzliche Reize der verschiedensten Art Krämpfe hervorrufen ließen. An dem Vorkommen von Reflexkrämpfen ist also nicht zu zweifeln; sie sind aber doch nur selten anzutreffen.

Wie oben erwähnt, gibt es nach *Muskens* bei der Bromkampfervergiftung im Tierversuch eine weitere Erregungsstufe, bei der schon *vereinzelte Muskelzuckungen* von selbst, d. h. ohne äußeren Reiz, auftreten. Sie sind in gleicher Weise beim menschlichen Epileptiker zwischen den einzelnen Anfällen zu beobachten (*Russel Reynolds, Turpin, Hoffmann, Thiemich, Muskens* u. a.). Man begegnet ihnen bei Säuglingen, die an Krampfanfällen leiden, gar nicht so selten, wenn man sich nur die Mühe nimmt, sie längere Zeit hindurch ununterbrochen zu beobachten. Diese Bewegungsstörung wird meistens von einer Atemstörung begleitet.

2. *Atemstörungen.*

Ganz allgemein teilt sich der unphysiologische Erregungszustand der Bewegungszentren leicht dem Atemzentrum mit und stört dessen Tätigkeit; denn an jedem schweren und den meisten

---

[4]) Jahrb. f. Kinderheilk. *115*. 1927. S. 174.

leichten Krampfanfällen ist die Atmung mitbeteiligt. Natürlich führt der Krampfzustand der Atemmuskulatur, die ständig rhythmischen Reizen unterworfen ist, zu anderen klinischen Bildern, als sie von den Krämpfen der Skelettmuskulatur geliefert werden.

Nur im tiefen Schlafe, wenn alle Bewegungen ganz aufgehört haben, wird die Atmung längere Zeit hindurch völlig gleichmäßig; im Wachen werden dagegen die Bewegungen von Veränderungen des Atemrhythmus begleitet. Schon auf den unteren Entwicklungsstufen sind die Zentren für die Atmung und für die Bewegungen in ihrer Tätigkeit eng aneinander geknüpft. So ist die periodische Atmung der Frühgeburten nicht selten mit periodischen Bewegungsentladungen zeitlich verbunden.

Auch später noch wird das Atemzentrum leicht von krankhaften Bewegungsstörungen in Mitleidenschaft gezogen. So kommt es bei der Meningitis oft zu einer periodischen Atem- und Bewegungsstörung, die sich in gleicher Weise bei Frühgeburten findet. Die Atemstörungen bei epidemischer Enzephalitis sind von *Pierre Marie* und *Lévy*, *Turner* und *Chritchley*, *Suckow* u. a. näher beschrieben und graphisch dargestellt worden. Nur selten ließen sich dabei entwicklungsgeschichtlich niedere Atemformen beobachten, vielmehr handelte es sich überwiegend um vorübergehende oder dauernde Verlangsamungen oder Beschleunigungen der Atmung, um Atempausen, Unregelmäßigkeiten in der Tiefe der einzelnen Atemzüge, Seufzer und „Atemtics“ wie Gähnen, Singultus, Anfälle von Husten oder Schniefen usw. Alle diese Atemstörungen, die auf eine Erkrankung des Hirnstammes hinweisen, stellen sich nur bei schweren Hirnkrankheiten ein.

Bei schwachsinnigen Säuglingen, deren Hirntätigkeit gleichfalls ernstlich gestört, deren Bewegungsspiel stets verändert ist, sind deshalb auch Atemstörungen zu erwarten. Um sie nachzuweisen, habe ich die Atmung dieser Kinder graphisch dargestellt und dabei besonders auf Beziehungen zwischen Atem- und Bewegungsstörungen geachtet. Am besten ließen sie sich im Schlafe beobachten, da eine unregelmäßige Atemkurve, die während des Wachens aufgenommen wird, kaum zu deuten ist. Besonders wichtig erschien es mir außerdem, die Atmung im Krampfanfall zu verfolgen. Gewiß wird dabei die Atemkurve leicht durch die Bewegungen gestört, doch läßt sich dieser Fehler stark einschränken, wenn die Aufnahmekapsel so be-

festigt ist, daß sie von den Bewegungen möglichst wenig in Mitleidenschaft gezogen wird, und wenn man überhaupt die klinische Beobachtung während des Anfalles mit zu Rate zieht.

Bei schwachsinnigen Säuglingen, die an Krampfanfällen leiden, finden sich nicht selten im tiefen Schlafe, wenn alle



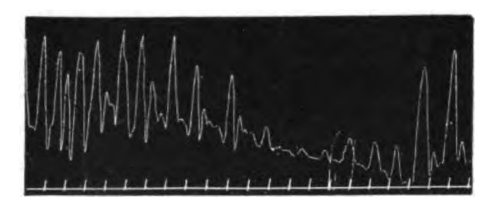
Kurve 3. Kind 2. W. R. Ständige Unregelmäßigkeit im bewegungslosen Schlafe. Zeit in Sekunden.

Bewegungen aufgehört haben, deutliche Veränderungen des Atemrhythmus (Kurve 3). Sie entsprechen den vereinzelten Muskelzuckungen, wie sie oben beschrieben wurden, und treten oft gleichzeitig mit ihnen auf. Selbst beim gleichen Kinde sind



Kurve 4. Kind 3. G. Kr. Atmung in einem Anfall von Bewußtlosigkeit und Atonie ohne Bewegungsstörung. Zeit: 1 Minute.

sie nicht immer nachzuweisen, und wenn sie sich wiederholen, so können untereinander recht verschiedene Atemkurven entstehen. Die Atmung ist vor allem durch ihre erhebliche *Unregelmäßigkeit* gekennzeichnet. Die unmittelbar aufeinander-



Kurve 5. Kind 5. H. Tr. Ständige Unregelmäßigkeit mit Pausen. Krampfanfall. Zeit in Sekunden.

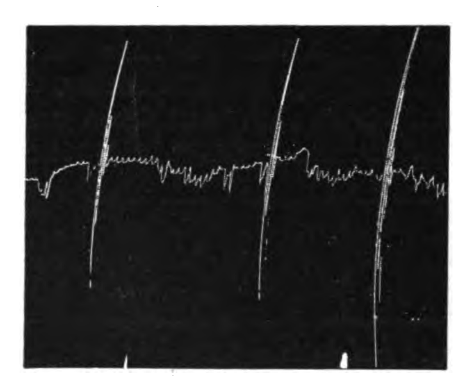
folgenden Atemzüge sind ganz verschieden tief und voneinander durch unregelmäßige Zwischenräume, manchmal auch länger dauernde Pausen, getrennt. Die Grundlinie, von der aus die einzelnen Atemzüge erfolgen, verläuft oft als unregelmäßige Wellenlinie.

Am stärksten prägt sich die ständige Unregelmäßigkeit im eigentlichen Krampfanfall aus (Kurven 4—6). *Henoch* hat bereits diesen Zustand gekannt. Er spricht von einer „Kontraktion



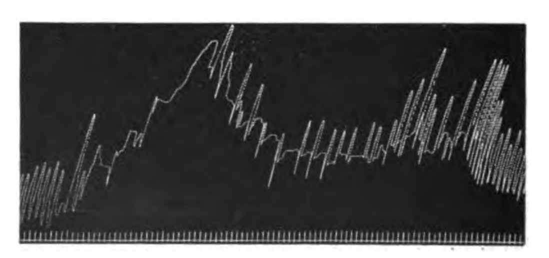
Kurve 6. Kind 6. M. Sk. Ständige Unregelmäßigkeit der Atmung in Krampfanfall. Zeit in Sekunden.

der Atemmuskeln mit beängstigenden Pausen in der Respiration, abwechselnd mit sehr schnellen Atembewegungen". Dauern



Kurve 7. Kind 3. G. Kr. Atmung im epileptischen Anfall. Kurze, sehr heftige Zwerchfellstöße. Dazwischen Atempausen mit sichtbaren Herzbewegungen. Zeit in 15 Sekunden.

die Atempausen längere Zeit (Kurven 7 und 8), so rötet sich das Gesicht, und es kann allmählich zu einer gewissen Zyanose



Kurve 8. Kind 2. W. R. Atmung im tonisch-klonischen Krampfanfall. Bei Beendigung der Atemstörung geht die Bewegungsstörung noch weiter. Tonischer Zwerchfellkrampf, Keuchatmung. Zeit in Sekunden.

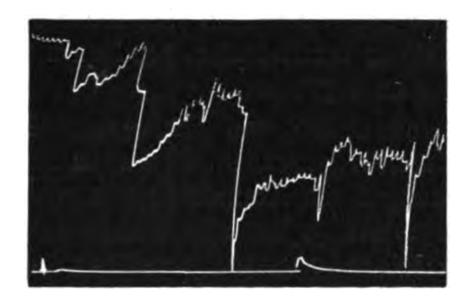
kommen. Niemals aber sah ich den Luftmangel so gefährlich werden wie bei den apnoischen Anfällen der Frühgeburten, bei denen die Atempausen bis zu einer Minute und länger dauern.

Meistens wurde im Krampfanfall die gewöhnliche pausenlose Aufeinanderfolge von Ein- und Ausatmung beibehalten; gelegentlich kam es aber doch zu einer länger dauernden Ein-



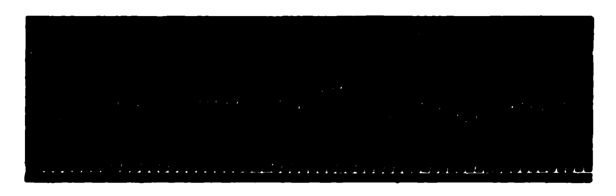
Kurve 9. Kind 3. G. Kr. Atmung im tonisch-klonischen Krampfanfall. Am Anfang und Ende der Kurve wird die Einatmungsstellung des Brustkorbs längere Zeit festgehalten. Zeit in 15 Sekunden.

atmungsstellung des Brustkorbes (Kurven 9 und 10). In diesen Fällen bestand der „Atemzug" aus einer Aus- und Einatmung, gefolgt von einer kleinen Pause.



Kurve 10. Kind 3. G. Kr. Atmung im epileptischen Anfall. Lange Atempausen mit sichtbaren Herzbewegungen. Dazwischen heftige Zwerchfellstöße, bestehend aus Aus- und Einatmung. Zeit in 15 Sekunden.

Der Anfall kann zu einer Art von *tonischem* Zwerchfellkrampf führen (Kurve 8). Es treten aber, während sich das Zwerchfell allmählich zusammenzieht und dann wieder aus-



Kurve 11. Kind 4. G. H. Periodischer (klonischer) Krampf der Atemmuskulatur (kein Singultus); das Kind ist dabei bewegungslos, wach und folgt mit den Augen. Zeit in Sekunden.

dehnt, neben dieser großen Bewegung einzelne Atembewegungen auf. Auch ein *klonischer* Zwerchfellkrampf ist zu beobachten (Kurve 11). Neben den eigentlichen Atemzügen erscheinen dann periodisch einzelne stärkere Zwerchfellbewegungen. Die

Kurven haben Ähnlichkeit mit den Singultusstößen, wie ich sie in einer anderen Arbeit[5]) dargestellt habe. Klinisch handelte es sich in dem vorliegenden Falle jedenfalls nicht darum. Man hatte aber auch hier den Eindruck, als ob die Atmung, wie bei dem Singultusanfall, von zwei Zentren aus gleichzeitig gesteuert wurde.

Gelegentlich verändert sich die Atmung im Anfall so vollständig, daß man gar keine Atemkurve vor sich zu sehen glaubt (Kurven 6 und 7). Lange Atempausen, in denen geringe oder gar keine Zwerchfellbewegungen erkennbar sind, werden durch kurze, sehr heftige Zwerchfellstöße unterbrochen. Erstaunlicherweise reichen selbst diese unregelmäßigen Atembewegungen aus, um das Sauerstoffbedürfnis des Körpers zu befriedigen. Nach den Kurven möchte man sie am ehesten für verzerrte, ungeordnete Singultusstöße halten. Soweit man es klinisch beurteilen kann, scheinen sich die Stöße nicht immer auf das Zwerchfell zu beschränken, sondern manchmal die gesamte Muskulatur zu ergreifen.

Im Anfall sind Atem- und Bewegungsstörungen zeitlich nicht genau aneinander gebunden. So war in Fall 2 bei wiederholten Untersuchungen die Atemstörung immer früher beendet als die Bewegungsstörung. Bei einem anderen Kinde, bei dem die Atmung unmittelbar vor dem eigentlichen Anfall geschrieben wurde, veränderte sich der Atemrhythmus schon vor den Bewegungsentladungen.

Die beschriebenen Atemstörungen kommen durch eine veränderte Tätigkeit des Atemzentrums zustande. Um Schlüsse auf die zugrunde liegenden nervösen Vorgänge zu ziehen, liegt es deshalb nahe, sie mit den Atemstörungen der Frühgeburten zu vergleichen. Nur selten ergeben sich dabei Übereinstimmungen. So erwähnten wir bereits das myxödemkranke Kind 1, bei dem eine periodisch beschleunigte Atmung mit einer periodischen Bewegungsstörung, dem Umklammerungsreflex, Hand in Hand ging. Ähnliche periodische Atem- und Bewegungsstörungen sind bei Frühgeburten oft zu finden, bei Schwachsinnigen haben wir sie aber nur in diesem einen Falle nachweisen können. Weiter beschrieben wir oben eine Art von verzerrtem Singultus, während man bei den Frühgeburten oft den gewöhnlichen Singultus antrifft. Von diesen geringen Übereinstimmungen abgesehen fehlen den Krampfkindern durchaus die eigentümlichen Atem-

[5]) Monatsschr. f. Kinderheilk. *48*. 1930. S. 445.

störungen der Frühgeburten. Bei diesen war dagegen nur selten, und dann nur in geringem Maße, die ständige Unregelmäßigkeit nachzuweisen, also die Atemform, die die Atmung der Krampfkinder kennzeichnet.

Wie ich an anderer Stelle[6]) ausführlich geschildert habe, kommt es bei Frühgeburten leicht zu einem Zerfall des noch unreifen Atemzentrums, wodurch entwicklungs- und stammesgeschichtlich niedere Atemformen enthemmt werden, die dann die Führung der Atmung an sich reißen. Da sich aber bei den Krampfkindern derartige Atemformen so gut wie gar nicht nachweisen lassen, handelt es sich bei ihnen nicht um Rückfälle in ursprünglichere Atemformen; vielmehr müssen ihre Atemstörungen anders zustande kommen.

Nach unserer Auffassung kommt darin der gleiche Vorgang zum Ausdruck, von dem die Bewegungsstörung des Krampfes abhängt. Schon unter physiologischen Bedingungen steht die Tätigkeit des Atemzentrums unter dem Einfluß der Bewegungszentren. Im Krampfanfall bricht nun die Erregung, die in den Bewegungszentren zur Entladung kommt, in das Atemzentrum ein, das dadurch unter den Einfluß von heftigen, unregelmäßigen Reizen gerät. So entsteht die ständige Unregelmäßigkeit, wie sie in den Kurven wiedergegeben wurde. Vielleicht wird dabei gelegentlich das Singultuszentrum so stark gereizt, daß es vorübergehend die Führung an sich zu reißen vermag. Eine eigentliche Enthemmung der niederen Bestandteile des Atemzentrums kommt aber auf diese Weise nicht zustande, ist auch nicht zu erwarten. Dagegen dürften die oben beschriebenen Atemstörungen bei Enzephalitis auf ähnlichem Wege entstehen.

Zusammenfassung.

Die Hirnschädigung schwachsinniger Säuglinge führt häufig zu Erregungen der Bewegungszentren und des Atemzentrums.

Von den Bewegungszentren aus kommt es zu Krämpfen oder deren Vorstufen, nämlich erhöhten Erregungszuständen, die ihren klinischen Ausdruck in Reflexen ohne äußeren Anlaß oder vereinzelten Muskelzuckungen finden.

Der Erregungszustand des Atemzentrums drückt sich in Atemstörungen aus, die gleichfalls ohne äußeren Anlaß schon in der Ruhe erscheinen und oft mit Bewegungsstörungen verbunden sind. Im voll ausgebildeten Krampfanfall wird die Atmung stets aufs schwerste dadurch gestört, daß die Er-

[6]) Erscheint in den Ergebnissen d. inn. Med. u. Kinderheilk.



regungen von den Bewegungszentren aus in das Atemzentrum einbrechen. So entsteht das Bild der ständigen Unregelmäßigkeit in der Atmung.

In gewissen Grenzen sind die Erregungszustände der verschiedenen Zentren voneinander unabhängig.

Auszug aus den Krankengeschichten.

Kind 1. Inge Sk., 2 Jahre 11 Monate. *Myxödem.*

Das Kind kam als Frühgeburt zur Welt, wurde das erste Lebenshalbjahr im Krankenhause großgezogen und dort mit Schilddrüsentabletten behandelt. In der ersten Lebenszeit sollen täglich etwa 3 Krampfanfälle aufgetreten sein, bei denen das Kind stark schrie, blau wurde und wegblieb. Nach seiner Entlassung aus dem Krankenhause, also seit über 2 Jahren, ist es nicht mehr spezifisch behandelt worden. Seine Hirntätigkeit hat nur geringe Fortschritte gemacht, außerdem leidet es ständig an Verstopfung. Bei der Aufnahme wiegt es mit beinahe 3 Jahren 6700 g und ist 64 cm lang. Kopf- und Brustumfang betragen je 42 cm, die große Fontanelle ist noch fingerkuppengroß. Es besitzt sehr deutlich den eigentümlichen myxödematösen Gesichtsausdruck und die etwas fahle gelbliche Hautfarbe dieser Krankheit; eine stärkere Verdickung der Haut ist nicht vorhanden. Während des Aufenthaltes in der Klinik erscheinen die ersten beiden Zähne. Die Handwurzel zeigt im Röntgenbild 2 Knochenkerne. Das Kind fixiert, greift aber noch nicht. Es hält bereits den Kopf, ist aber noch nicht imstande, allein zu sitzen.

Atmung: Die Kurvenbilder, die zu verschiedenen Zeiten aufgenommen wurden, zeigen untereinander große Unterschiede. Während beim schlafenden Kinde die Kurve 1 geschrieben wurde, trat eine periodische Bewegungsunruhe auf: das Kind zuckte ohne äußeren Reiz periodisch zusammen und machte mit den Armen Bewegungen im Sinne des Umklammerungsreflexes. Wie aus der Atemkurve hervorgeht, beschleunigte sich dabei jedesmal die Atmung. Andere Kurven, die im bewegungslosen Schlafe aufgenommen wurden, zeigten bald schwächer und bald stärker das Bild der ständigen Unregelmäßigkeit.

Kind 2. W. R., 4 Wochen alt. *Epilepsie.*

Das Kind wurde mit einem Gewicht von 3300 g geboren. Mit 3 Wochen erkrankte es an Krämpfen, die 8 Tage lang fast ununterbrochen auftraten, und wurde deshalb in die Klinik eingeliefert. Es handelt sich um ein gut entwickeltes Kind von 3400 g; doch beträgt der größte Kopfumfang 36,5 cm, während es einen Brustumfang von nur 32,5 cm besitzt.

Am Tage der Aufnahme treten in kurzen Abständen immer wieder Krämpfe auf, die fast stets in der gleichen Weise ablaufen und mehrere Minuten andauern. Es entwickelt sich zunächst ein Tremor der Hände, dann wird die Muskulatur des Rumpfes und des Gesichtes ergriffen. Es erscheinen rhythmische Zuckungen in der Stirn und in den Augenlidern, während der Mund nicht ganz vollständige Saugbewegungen macht. Die Augen treten dabei

in Schielstellung nach außen, der Kopf wird nach links gedreht, und die beiden Arme geraten in die bekannte Fechterstellung im Sinne der unsymmetrischen tonischen Halsreflexe auf die Arme. Die untere Körperhälfte bleibt von dem ganzen Krampfe verschont. Während des Anfalles rötet sich das Gesicht zusehends. Auf der Höhe ist auch die Atemmuskulatur mitbeteiligt, doch wird die Atmung schon vor Beendigung der Bewegungsentladung wieder normal. Gelegentlich sind die Anfälle von äußeren Reizen abhängig. Die Schreckreaktion ist auch im Schlafe sehr deutlich und mit einem länger dauernden Atemstillstand verbunden.

1½ Tage nach der Aufnahme verschwinden die Anfälle ganz und sind dann während einer Beobachtungszeit von 6 Wochen nicht wieder aufgetreten.

Atmung: Im bewegungslosen Schlafe ist die Atmung zeitweise ganz regelmäßig. Manchmal treten Seufzer mit kompensatorischer Pause auf; zu anderen Zeiten bietet die Atmung das Bild der ständigen Unregelmäßigkeit (Kurve 3). Die Kurvenbilder der Krampfanfälle, von denen eines in Kurve 8 wiedergegeben wird, haben untereinander große Ähnlichkeit: es kommt allmählich zu einer stärkeren Spannung der Bauchmuskulatur, die dann wieder ebenso langsam nachläßt. Zwischendurch treten Einzelatemzüge auf, die während des absteigenden Teiles der Kurve deutlich die Form der Keuchatmung zeigen. Im Anschluß daran ist die Atmung noch eine Zeitlang vertieft und beschleunigt. Wie erwähnt, dauert die Bewegungsstörung länger als die Atemstörung.

Außer diesen großen Krampfanfällen treten Reckkrämpfe auf: das Kind reckt sich unter Anspannung der Bauchpresse (Kurve 2), indem es die Arme über den Kopf ausstreckt. Gelegentlich wird die Bauchpresse allein innerviert, ohne daß es zu der entsprechenden Armbewegung kommt.

Kind 3. G. Kr., 8 Monate. *Epilepsie.*

Die Mutter litt in der Säuglingszeit an Krämpfen. Bei der Geburt des Kindes hatte sich die Nabelschnur um den Hals geschlungen; es wurde deshalb asphyktisch geboren und begann erst nach stundenlangen Bemühungen regelmäßig zu atmen. Im Alter von 4 Monaten traten zum ersten Male Krämpfe auf. Das Kind wurde bewußtlos, verdrehte die Augen und bekam klonische Zuckungen in Händen und Füßen. Hinterher verfiel es in tiefen Schlaf. 3 Wochen später wiederholten sich die Krämpfe, die das Kind in immer kürzeren Zwischenräumen befielen. Manchmal blieben sie wochenlang fort, dann erschienen sie wieder mehrmals am gleichen Tage. In der anfallsfreien Zeit ist das Kind guter Stimmung; körperlich hat es sich gut entwickelt.

Bei der Aufnahme beträgt der Kopfumfang 43 und der Brustumfang 44 cm, die große Fontanelle ist bereits geschlossen. Es besteht ein geringer Rosenkranz, Zeichen von Tetanie fehlen. In seiner Hirntätigkeit ist das Kind wohl etwas zurückgeblieben, doch ist es imstande, zu fixieren und zu greifen. Es fängt gerade an, allein zu sitzen. Meistens ist es guter Stimmung, schreit aber manchmal stundenlang und ist dann nur mit narkotischen Mitteln zu beruhigen.



Nicht selten treten Zustände schwerer Bewußtlosigkeit ein, die in ganz regelmäßigen Abständen manchmal tagelang fehlen und dann wieder am gleichen Tage eine Reihe von Stunden hintereinander oder mit Unterbrechungen auftreten. Im Anfall reagiert das Kind auf keinen äußeren Reiz, es fixiert nicht und greift nicht. Die Muskulatur ist dabei vollkommen erschlafft, so daß der Kopf nach vorn fällt und der Körper in sich zusammensinkt, wenn man das Kind aufzusetzen versucht. Die Körperstellreflexe sind vollkommen erloschen. Zeitweise wird dieser Zustand von klonischen Allgemeinkrämpfen begleitet.

Atmung: Die stärksten Abweichungen von der normalen Atmung, die überhaupt beobachtet wurden, traten bei diesem Kinde im Anfall auf. Die verschiedenen Atemformen hatten, wenn sie sich auch zu verschiedenen Zeiten wiederholten, untereinander ein ganz verschiedenes Gepräge. Am häufigsten (Kurve 4) bestand die Atmung aus ganz kurzen, tiefen Atemzügen von unregelmäßiger Tiefe und mit unregelmäßigen Zwischenräumen untereinander. Die Grundlinie, von der aus sich die einzelnen Atemzüge erhoben, zeigte langsame Hebungen und Senkungen. In der Zwischenzeit verhielt sich das Zwerchfell ganz ruhig. Die Atempausen dauerten bei dieser Atemform bis zu 5″.

Zu anderen Zeiten (Kurve 7) erschienen in unregelmäßigen Zwischenräumen kurze, sehr heftige Zwerchfellbewegungen, die voneinander durch längere Pausen (bis zu 20″) getrennt waren, in denen das Zwerchfell nicht ganz stillstand, sondern geringe Bewegungen ausführte. Auf der Kurve sind diese Bewegungen neben der Herztätigkeit, von der die kleinsten Wellen abhängen, deutlich zu erkennen.

Wieder in anderen Kurven (9 und 10) besteht der Atemzug in kurzer, stoßweise erfolgender Aus- und Einatmung mit darauffolgender Atempause. Das Verhältnis zwischen beiden Atemphasen hat sich also gerade umgekehrt.

Kind 4. G. H., 1 Jahr. 8700 g. *Epilepsie.*

Die Mutter leidet seit der Entbindung an Anfällen von Bewußtlosigkeit, im übrigen ist die Familie gesund. Im ersten Vierteljahre war das Kind gesund. Dann begannen häufiges Erbrechen und Zuckungen. Die Arme wurden dabei gebeugt, die Hände zur Faust geballt, die Augen verdreht, der Kopf wurde hin und her geworfen. Die Atmung wurde während des Anfalles mühsam und stöhnend. Bei dem Kinde treten jetzt täglich mehrere Anfälle auf, zuweilen alle 10 Min.; auch nachts wird das Kind zuweilen von ihnen befallen.

Es ist körperlich wohl gebildet, der Kopfumfang beträgt 44,5 und der Brustumfang 46 cm. Die große Fontanelle hat sich beinahe geschlossen. Bisher sind 2 Zähne durchgebrochen. Das Kind kann noch nicht sitzen oder stehen, ist aber imstande, den Kopf zu halten. Es fixiert, doch greift es noch nicht. Bei plötzlichen Geräuschen zuckt es zusammen.

Mehrmals am Tage treten Krampfanfälle auf, die in den 3 Tagen des klinischen Aufenthaltes immer nur leicht verliefen. Es handelt sich um mehr oder weniger periodische Zuckungen, von denen hauptsächlich die Atemmuskulatur ergriffen wird, während die Skelettmuskulatur manchmal ganz unbeteiligt bleibt. Diese Zuckungen treten auch im Schlafe auf. Gelegentlich liegt das Kind mit offenen Augen da und ist imstande, seinen Kopf zu wenden und zu fixieren, während sein Körper von periodischen Stößen erschüttert wird. Zu anderen Zeiten werden kurzdauernde Zustände schwerer Bewußtlosigkeit mit starker Hypotonie der Muskulatur beobachtet, wobei alle Spontanbewegungen fehlen.

Atmung: In der anfallsfreien Zeit wurde die Atmung nur während des Schlafes geschrieben. Dabei zeigen sich auch in geräuschloser Umgebung zeitweise deutliche Veränderungen im Sinne der ständigen Unregelmäßigkeit. Die einzelnen Atemzüge sind dann verschieden tief und folgen einander in mehr oder weniger unregelmäßigen Zwischenräumen. Pausen, die sich über die Dauer mehrerer Atemzüge erstreckten, wurden nur selten beobachtet. Gelegentlich traten im Schlafe ohne äußeren Reiz Einzelzuckungen des Zwerchfells auf, die sich zu anderen Zeiten zu periodischen Zuckungen gruppierten. Dabei ergab sich folgendes Bild: Das Kind war bei Bewußtsein. In etwas unregelmäßigen Abständen (Kurve 11) traten periodisch je eine tiefe Ein- und Ausatmungsbewegung des Zwerchfells ein, während die Atmung in der Zwischenzeit ziemlich regelmäßig blieb. Eine Bewegungsstörung der anderen Muskulatur stellte sich nicht ein; es handelte sich also um einen periodischen Krampfanfall (klonischen Krampf) des Zwerchfells allein.

Kind 5. H. Tr., 5 Monate. *Epilepsie.*

In der Familie des Kindes sind keine Krämpfe bekannt. Es wurde mit einem Gewicht von 1800 g geboren und hat sich zunächst gut entwickelt. Mit 4 Monaten traten zuerst Krämpfe auf, die sich seitdem täglich 3—4mal wiederholt haben. Das Kind verliert dabei die Besinnung, stöhnt und schreit, und bekommt klonische Zuckungen, die nach einigen Minuten wieder verschwinden. Auch im Schlafe wird es von diesen Krämpfen befallen.

Es handelt sich um einen kräftigen Säugling von 6600 g, Kopf- und Brustumfang betragen 41 cm, die große Fontanelle ist fast geschlossen. Zeichen von Rachitis und Tetanie fehlen. Während der 8 Tage, die das Kind in der Anstalt zubrachte, waren die Krampfanfälle sehr häufig, zeitweise stellten sie sich fast ununterbrochen ein. Sie spielten sich in der oben beschriebenen Weise ab, doch schien das Bewußtsein manchmal erhalten zu bleiben. Während seines klinischen Aufenthaltes ist das Kind nicht zum Fixieren oder Greifen zu bringen, doch soll es nach Aussage der Mutter vor dem Einsetzen der Krämpfe diese Fähigkeiten schon besessen haben. Es ist sehr schreckhaft, reagiert aber nicht deutlich auf Schmerzreize.

Atmung: Im Anfall bestand mehrmals deutliche Keuchatmung. Im übrigen wechselten die einzelnen Atemzüge häufig

in ihrer Tiefe, auch eine beinahe vollständige Atempause (Kurve 5) mit nur geringen Atemzügen wurde beobachtet. Manchmal war das Bild der ständigen Unregelmäßigkeit sehr ausgeprägt.

Kind 6. M. Sk., 2½ Jahre. 10900 g. *Epilepsie, Idiotie.*

Das Kind lernte mit 1 Jahr laufen, mit 1½ Jahren konnte es einige Worte sprechen. Mit ¾ Jahren traten zum ersten Male Krämpfe auf. Vor dem Anfall wurde es unruhig und verstimmt, im Anfall machte es sich steif, zuckte in Armen und Beinen, verdrehte die Augen und verzog den Mund. Hinterher verfiel es in tiefen Schlaf. Der Krampf dauerte etwa 15 Minuten, manchmal auch 1 Stunde lang.

Mit 13 Monaten lag das Kind zum ersten Male, mit 2½ Jahren zum zweiten Male in der Klinik. Bei seinem ersten Aufenthalte fixierte und griff es, stellte die Beine an, ging aber noch nicht. Tetanische Erscheinungen bestanden nie, an Krampfanfällen der beschriebenen Art litt es schon damals. Nach seiner ersten Entlassung wurden diese zunächst seltener, sie häuften sich aber im Anschluß an Masern, die das Kind mit 2 Jahren durchmachte. In der letzten Zeit hatte das Kind täglich 10 Anfälle und mehr. Die Form der Anfälle hatte sich nicht verändert. In der Zwischenzeit wurde das Kind immer teilnahmsloser und war meistens ganz abwesend. Bei seiner zweiten Aufnahme kann es nicht mehr stehen oder sitzen. Es reagiert nur noch auf starke Reize seiner Umgebung; dann kommt es gelegentlich noch zu einem gewissen Fixieren. Die Pupillenreaktion ist träge, der Augenhintergrund o. B. Es besteht ein Spontan-Babinski, sonst bieten die Reflexe nichts Abnormes. Täglich kommt es zu einer Reihe von Anfällen, die mit lauten Schreien einsetzen, in der Zwischenzeit ist das Kind mehr oder weniger benommen. Die Lumbalpunktion ergibt keinen krankhaften Befund.

Atmung: Im Schlafe ist die Atmung zeitweise ziemlich regelmäßig. Manchmal treten tiefe Seufzer mit langer kompensatorischer Pause hinterher auf. Als die Atmung einmal unmittelbar vor dem eigentlichen Krampfanfall geschrieben wurde, war sie deutlich unregelmäßiger, außerdem folgte die Einatmung ohne Pause der Ausatmung, so daß also das Verhältnis der beiden Atemphasen zueinander umgekehrt war. Während der Anfälle traten sehr verschiedene Atembilder auf. Die Größe der einzelnen Atemzüge schwankte ständig, es bestand also das Bild der ständigen Unregelmäßigkeit. Zeitweise kam es zu einer Keuchatmung. Die ständige Unregelmäßigkeit konnte im Anfall so stark werden (Kurve 6), daß überhaupt die Kurve als Bild einer Atmung nicht mehr zu erkennen ist. Man ist erstaunt, daß die Atembewegungen ausreichten, um das Leben aufrechtzuerhalten.

Kind 7. I. H., 1 Jahr 7 Monate. *Kleine Anfälle*[7]).

Mit 11 Monaten erschrak das Kind im Anschluß an zwei Explosionen: 10 Minuten später traten zum ersten Male Krämpfe auf, die sich dann noch

[7]) Eine Kurve ist nicht wiedergegeben.

oft wiederholten. Es wurde bewußtlos und steif, verdrehte die Augen und der Speichel floß ihm aus dem Munde. Die Anfälle dauerten anfangs bis zu 10 Minuten; später wurden sie kürzer, aber wesentlich häufiger.

Bei der Aufnahme wiegt das Kind 10500 g. Es kann stehen, wenn es sich festhält, und allein sitzen. In seiner Hirntätigkeit ist es gegen gleichalterige Kinder stark zurückgeblieben. Seiner Umgebung gegenüber ist es meistens ganz teilnahmslos und nur selten zum Fixieren oder zum Greifen zu bringen. Als die Mutter nach 14 Tagen zu Besuch kommt, wird sie nicht wieder erkannt.

Bei der Aufnahme treten anfangs sehr häufige Anfälle von Bewußtlosigkeit auf, die verschieden lange, schätzungsweise Bruchteile einer Sekunde bis zu mehreren Sekunden anhalten. Dauert der Anfall lange genug, so knickt das Kind, wenn es sitzt, vornüber zusammen und bleibt kurze Zeit regungslos liegen. Dann erhebt es sich wieder von selbst. Trifft der Anfall das Kind im Stehen, so schlägt es manchmal lang hin. Meistens dauert die Bewußtlosigkeit aber so kurze Zeit, daß sie beendet ist, ehe das Kind auf dem Boden liegt. Dann knickt es nur zusammen und richtet sich gleich darauf wieder in die Höhe. Diese ganz kurzen Anfälle ereignen sich am häufigsten, manchmal mehrmals in einer Minute.

Atmung: Im Wachen ist die Atmung an sich so unregelmäßig, daß sich die graphische Darstellung nicht lohnt. Im Schlafe sind die Anfälle äußerst selten, es gelingt aber doch, eine Bewegungs- und Atemstörung zu schreiben. Das Kind zuckt zusammen, gleichzeitig treten zwei kurze Atemzüge auf; dann setzt sich die Atemstörung mit kurzen tiefen Atemzügen noch weiter fort, während die Bewegungsstörung schon abgeklungen ist.

Literaturverzeichnis.

Asal, B., und *E. Moro*, Jahrb. f. Kinderh. *107*. 1925. 1. — *Catel, W.*, und *C. A. Krauspe*, Jahrb. f. Kinderh. *129*. 1930. 1. — *Dumpert, V.*, Deutsche Ztschr. f. Nervenh. *96*. 1927. 274. — *Eckstein, A.*, und *H. Paffrath*, Ztschr. f. Kinderh. *46*. 1928. 595. — *Förster, O.*, Deutsche Ztschr. f. Nervenh. *94*. 1926. 15. — *Gamper, E.*, Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. *102*. 1926. 154 und *104*. 1926. 60. — *Henoch, E.*, Kinderkrankheiten. Berlin 1881. S. 139. — *Herpin, Th.*, Des accès incomplèts d'epilepsie. Paris 1867 (nach *Thiemich*). — *Hoffmann*, Zentralbl. f. Neurol. 1901. S. 1016. — *Lederer, M.*, Jahrb. f. Kinderh. *113*. 1926. 275. — *Moro, E.*, Münch. Med. Wschr. 1920. S. 360. — *Muskens, L. J. J.*, Epilepsie. Berlin 1926. — *Peiper, A.*, Jahrb. f. Kinderh. *111*. 1926. 290 und *125*. 1929. 194. — *Derselbe*, Die Hirntätigkeit des Säuglings. Berlin 1928 (Literatur). — *Derselbe*, Die Atemstörungen der Frühgeburten, erscheint in den Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. — *Derselbe* und *H. Isbert*, Jahrb. f. Kinderh. *115*. 1927. 142. — *Pierre, Marie*, und *G. Lévy*, Rev. neur. *38*. 1922. 1233. — *Russel Reynolds*, Epilepsie. Übersetzung. Erlangen 1865. — *Suckow*, Monatsschr. f. Psych. *56*. 317. — *Thiemich, M.*, In Pfaundler-Schloßmann. Leipzig 1906. II. 2. S. 790. — *Trendelenburg, W.*, Deutsche Ztschr. f. Nervenh. *94*. 1926. 58. — *Turner* und *Critchley*, Brain. *48*. 1925. 72. — *Vogt, H.*, Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin 1910.

II.

(Aus der Infektionsabteilung des Wilhelminenspitales, Wien XVI [Vorstand: Hofrat Primarius Dr. *D. Pospischill*].)

Weitere Vergleichsuntersuchungen mit Scharlachheilserum.

Von

Dr. ERNST GABRIEL,
em. Assistent der Abteilung.

Im folgenden berichte ich über die Fortführung der von mir in Band CXXV dieses Jahrbuches mitgeteilten Vergleichsuntersuchungen mit Scharlachheilserum an nichtinjizierten und injizierten Gruppen unseres Scharlachmateriales. So wie damals kam auch jetzt jeder zweite in unsere Scharlachstation aufgenommene — natürlich nur unzweifelhafte — Scharlach zur Injektion.

Wir unterschieden dabei nicht nach dem Grade der Erkrankung, wählten trotz des mir seinerzeit von *Kundratitz* gemachten Vorwurfes die toxischen Fälle nicht aus, da es *nur* bei diesem Vorgehen möglich ist, eine subjektiv gefärbte und daher nicht allgemein geltende und vergleichbare Auswahl zu vermeiden. Die Gesamtzahl unserer Fälle ist überdies so groß, daß die durch „Zufall" bedingten Verschiedenheiten in beiden zu vergleichenden Untersuchungsreihen ausgeglichen werden. Daß dies in der Tat so ist, geht daraus hervor, daß die Zahl der die Schwere des Scharlachs gewiß mitkennzeichnenden diphtheroiden Tonsillenbeläge, sowie die der Halslymphdrüsenschwellungen in beiden Gruppen die gleiche ist. Zudem ist auch die durchschnittliche Aufnahmstemperatur mit 37,7° bei den nichtinjizierten und 38° bei den injizierten Fällen die nämliche. Der Unterschied von 0,3° ist natürlich bedeutungslos.

Alle jene Statistiken, für deren Aufstellung eine Auswahl von Fällen getroffen wurde, sind bei all ihrem Wert und Interesse für einen Vergleich mit „leichteren" und daher nicht injizierten Fällen unbrauchbar. Vorausgesetzt, daß immer ein und dieselbe Person die Auswahl träfe — diese Forderung ist so

selbstverständlich, daß es wohl überflüssig ist, sie näher zu begründen —, so ist es auch bei sehr großer Erfahrung in vielen Fällen ganz unmöglich, zu sagen, ob ein Fall, der im Augenblick der Spitalaufnahme keinen schwerkranken Eindruck macht, nicht in den nächsten Stunden oder später noch schwer wird. Diese Möglichkeit scheint kaum berücksichtigt, wenn festgestellt wird, daß die zum Vergleich stehenden leichteren Erkrankungen ungünstigeren Verlauf zeigten als die injizierten schwereren. Den Grund zu diesem Ergebnis erblickt man allgemein in der antitoxischen Serumwirkung, und damit ist das Urteil auch schon gefällt. Kein Mensch aber kann sagen, wie die mit Serum behandelten Fälle geworden wären, wenn sie kein Serum erhalten hätten, und ebensowenig ist vorauszusehen, wie die nichtinjizierten Fälle sich mit Serum verhalten hätten. Dieser Hauptfehler, der nicht nur in Serumarbeiten, sondern überall in der Medizin gemacht wird, wo es sich darum handelt, eine Therapie zu beurteilen, ist nur auf eine einzige Art zu vermeiden: *eine möglichst große Zahl von nicht ausgewählten Fällen, von denen die eine Hälfte behandelt wird, die andere nicht, in ihrem Verlaufe miteinander zu vergleichen.* Diesem Ziele dienten unsere Untersuchungen, die natürlich mit ihren je 401 mit Serum behandelten bzw. ohne es gebliebenen Fällen noch weit davon entfernt sind, ein endgültiges Urteil über die Serumtherapie des Scharlachs zu erlauben. Dies ist auch dann noch nicht gestattet, wenn man, wie ich es am Schlusse dieser Arbeit getan habe, die Ergebnisse meiner beiden Untersuchungen an insgesamt 1222 Scharlachkranken, von denen die Hälfte behandelt wurde, die andere nicht, zusammennimmt und den Durchschnitt berechnet. Dazu würden noch ganz andere Zahlen gehören.

Wie bereits erwähnt, wurden 401 Scharlachfälle mit Serum behandelt; die gleiche Zahl blieb zur Kontrolle ohne Serum. Die Untersuchung erstreckte sich vom 1. Oktober 1929 bis 18. Februar 1930. Zur Injektion verwendeten wir das *Dick-Dochez*-Serum (Marburg), das *Dick-Moser*-Serum (Wien) und das *Scarlastreptoserin* (Höchst). Alle drei Serumarten wurden uns von den Firmen in uneigennützigster Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle besonders danken.

Die beiden ersten Sera sind nach den Angaben der Firmen sowie auch einer ganzen Reihe diesbezüglicher Arbeiten rein antitoxisch. Demgegenüber soll dem Scarlastreptoserin auch noch eine bakterizide Komponente zukommen. Es wird daher

besonders empfohlen für Fälle, die durch schwere Rachenprozesse (ausgedehnte Diphtheroide, Nekrosen) und Lymphdrüsenentzündungen schwereren Grades kompliziert sind, also für septische Fälle. Außerdem wird ihm aus dem gleichen Grunde eine die septischen Komplikationen auch im weiteren Scharlachverlaufe einschränkende Wirkung zugesprochen.

Wir verwendeten die drei Sera aus rein äußeren Gründen (Einfuhrschwierigkeit fremder Sera nach Österreich usw.) in verschiedener Menge und wechselten dabei möglichst gleichmäßig ab. Äußere Gründe sind auch dafür verantwortlich zu machen, daß unsere Untersuchungen nicht ausgedehnter sind.

Scarlastreptoserin wurde in 162 Fällen angewendet, Moser-Dick-Serum in 157 und Dick-Dochez-Serum in 82 Fällen, insgesamt sind das also 401 mit Serum behandelte Fälle.

Die *Altersbesetzung* unseres Materiales entspricht der für Scharlach bekannten Tatsache, nämlich, daß vom Scharlach meist Kinder jenseits des dritten Lebensjahres befallen werden. Die Zahlen zeigen einen steilen Anstieg bis zum fünften Jahr und erreichen im siebenten und achten den Höhepunkt. Auch das neunte und zehnte Lebensjahr ist noch stark beteiligt, nachher fällt die Häufigkeit ziemlich schnell ab. Die Verteilung auf die beiden Vergleichsgruppen war annähernd gleich, so daß sie in dieser Hinsicht ohne weiteres vergleichsfähig sind.

Von größerer Bedeutung als die Altersgleichheit — die ich aber deshalb noch lange nicht für nebensächlich halte — ist die Gleichheit nach dem *Grade der Erkrankung*. Die Schwere des Scharlachs prägt sich zunächst in der Temperatur aus. Deshalb teilte ich mein Material in Gruppen von 40,5—39,5, 39,5—38,5, 38,5—37,5, 37,5—37 und 37—36,5°. Wie die später angeführte Tabelle III zeigt, ergeben sich gleiche Zahlen bei Injizierten und Nichtinjizierten in den Gruppen 40,5—39,5 und 38,5—37,5°, von denen die letztere überhaupt die meisten Fälle aufweist. In der Gruppe 39,5—38,5° überwiegen die mit Serum behandelten Fälle, während in den beiden niedersten Gruppen, 37,5—37° und 37—36,5°, die ohne Serum gebliebenen an Zahl vorherrschen. Diese Abweichungen können „zufällig“ sein, was ich für das Wahrscheinlichste halte, es könnte aber das Überwiegen der injizierten Fälle in der Gruppe 39,5—38,5° auch mit dem Serum in Zusammenhang gebracht werden. Wie ich schon in meiner ersten Arbeit über dieses Thema zeigen konnte, stellen Temperaturanstiege unmittelbar nach der Seruminjektion ein häufiges Vorkommnis dar, so daß man direkt von einem bestimmten

Temperaturtypus sprechen kann: nach der Injektion und vor dem endlichen Temperaturabfall eine mehr oder weniger hohe Temperaturzacke. Solche Temperaturanstiege könnten natürlich zur Einreihung eines Falles in die nächsthöhere Gruppe führen. (Bei der Aufstellung unserer Temperaturgruppen war immer die Höchsttemperatur maßgebend vor der Entfieberung, aber selbstverständlich vor dem Eintreten einer die Temperatur erhöhenden Komplikation.)

Weitere Zeichen für die Schwere eines Scharlachs sind die diphtheroiden bzw. nekrotischen Beläge auf den Tonsillen und der Uvula, sowie anguläre und zervikale Drüsenschwellungen. Nur wenige Fälle lassen diese beiden Erscheinungen vermissen. Meist sind wenigstens Lymphdrüsenschwellungen vorhanden. Diese alte Erfahrung bestätigte sich auch wieder an unserem Materiale.

Unter den Kontrollfällen waren 90 von keiner der beiden Komplikationsformen betroffen, es sind dies 22,4 v. H.; 311 Fälle, das sind 77,6 v. H., waren kompliziert, und zwar boten 164, das sind 40,9 v. H., nur Lymphadenites dar, 44, das sind 11 v. H., nur Tonsillenbeläge. In 103 Fällen, das sind in 25,7 v. H., waren sowohl Beläge als auch Lymphdrüsenschwellungen vorhanden.

Ähnliche Zahlen finden wir bei den Serumfällen. 80, das sind 20 v. H., waren frei von diesen Komplikationen, 321, das sind 80 v. H., boten eine oder beide ihrer Formen dar. 148mal, das ist in 36,9 v. H., sind nur Lymphadenitiden vermerkt, in 47 Fällen, das ist in 11,7 v. H., nur Beläge, und bei 126 Kindern, also in 31,4 v. H., waren beide, sowohl Diphtheroide bzw. Nekrosen als auch Lymphdrüsenschwellungen nachzuweisen gewesen.

Die einander entsprechenden Zahlen sind in beiden Gruppen fast gleich, beziehungsweise ihr Unterschied ist so gering, daß er bei der Berechnung der Streuung und des mittleren Fehlers noch in die Fehlergrenze fällt. Es fand somit nach dem Gesetz der großen Zahlen schon bei unserem verhältnismäßig kleinen Material ein Ausgleich des verschiedenen Erkrankungsgrades der einzelnen Fälle statt. Die beiden in Frage stehenden Gruppen dürfen daher direkt miteinander verglichen werden. Der besseren Vergleichsmöglichkeit halber stellen wir die Ergebnisse in beiden Gruppen nebeneinander:

Verteilt man die den Scharlachbeginn komplizierenden Erscheinungen nach Lebensjahren auf, so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle I.

Häufigkeit der den Initialkomplex komplizierenden Tonsillenbeläge und Lymphdrüsenschwellungen.

	Kontrollfälle		Serumfälle	
	absolute Zahlen	vom Hundert	absolute Zahlen	vom Hundert
insgesamt	401	100,0	401	100,0
nicht kompliziert	90	22,4	80	20,0
kompliziert	311	77,6	321	80,0
nur Lymphadenitis . . .	164	40,9	148	36,9
nur Diphtheroide . . . . / nur Nekrosen	44	11,0	47	11,7
beide	103	27,7	126	31,4

Tabelle II.

Häufigkeit der initialen Diphtheroide und Lymphadenitiden.

Lebensjahr	KS.[1])	S.[1])	Unkompliziert				Diphtheroide				Lymphadenitis			
			KS.	%	S.	%	KS.	%	S.	%	KS.	%	S	%
1.	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	2	—	—	—
2.	11	6	4	36,5	—	—	3	27,2	1	16,7	7	63,5	4	66,7
3.	23	13	5	21,7	5	38,5	9	39,0	5	21,8	15	65,5	5	38,4
4.	29	31	8	27,6	7	22,6	12	41,5	14	45,0	18	62,0	14	45,0
5.	55	29	4	25,5	7	24.2	19	34,6	21	72,5	28	51,0	23	79,5
6.	39	29	9	23,0	7	24,2	15	38,5	13	45,0	22	56,5	20	69,0
7.	53	38	11	20.8	5	13,1	22	41,6	11	29,0	40	75,6	30	79,0
8.	46	54	9	19,5	14	26,0	13	28,3	18	33,4	34	74,0	35	65,0
9.	32	46	8	25,0	8	17,4	10	31,2	24	52,2	23	72,0	33	71.8
10.	33	49	6	18,2	6	12,2	14	42.4	22	45,0	23	69,7	35	72,0
11.	28	36	3	9,5	12	33,4	11	39,4	13	36,0	21	75,0	28	7[illegible],0
12.	25	31	4	16,0	2	6,5	9	36,0	13	42,0	19	76.0	27	87,5
13.	10	19	2	20,0	2	9,5	2	20,0	10	53,0	8	80.0	14	74,0
14.	11	18	5	45,4	4	22,2	4	36,4	9	50.0	5	45,4	15	83.2
über 14.	4	2	2	50,0	1	—	2	—	—	—	2	—	1	—
Insgesamt			90	—	80	—	147	—	173	—	267	—	274	—

Vermöge der in den einzelnen Säulen erscheinenden, meist kleinen absoluten Zahlen lassen sich aus ihnen keine bindenden Schlüsse ziehen. Dort, wo die Zahlen jedoch 20 überschreiten, finden wir sie annähernd gleich, so daß die Vergleichsmöglichkeit des Materiales sich auch hier ergibt.

Wenn wir nun den Einfluß der Serumverabreichung auf den Krankheitsablauf feststellen wollen, so müssen wir uns zunächst mit den *Temperaturverhältnissen* befassen. Die beiden Abbildungen 1 und 2 geben uns darüber Auskunft. Berechnet wurden die Kurvenwerte so wie in meiner ersten Arbeit nach

[1]) KS. = kein Serum. S. = Serum.

der Methode zur Bestimmung des Mittelwertes und seines mittleren Fehlers von *W. Johannsen,* vereinfacht durch *H. Reichel.* Das durch einfache Auszählung gewonnene Mittel gibt den Mittelwert. Als Streuung gilt der $^3/_2$ fache Wert der wahrscheinlichen Abweichung oder des Quartils, das auch aus der Abzählung bekannt ist. Der mittlere Fehler des Mittels ist dann $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, wobei n die Zahl der Messungen vorstellt.

Zunächst fällt auf, daß die zur Injektion gekommenen Fälle bei der Aufnahme durchschnittlich um 0,3° höher febril waren als die Kontrollfälle (38 gegen 37,7°). Es mag dies bei meinem immerhin noch kleinen Material „Zufall" sein, wenigstens wüßte ich keine andere Erklärung für diese Erscheinung. Ich

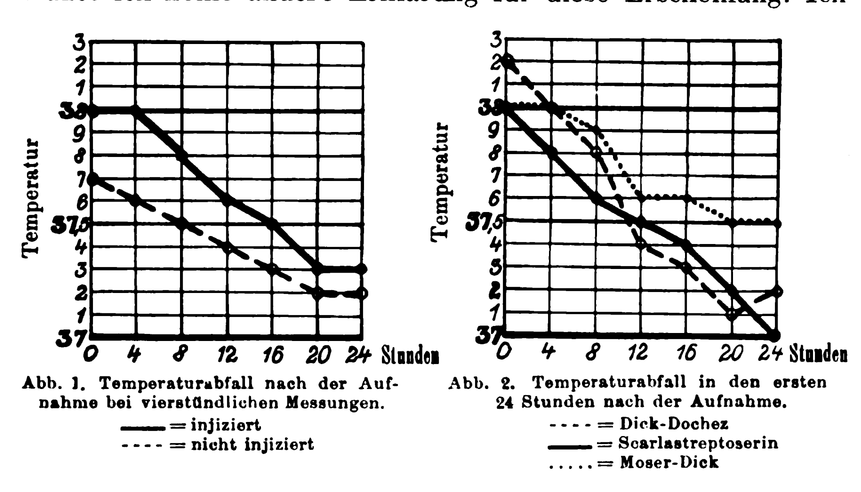


Abb. 1. Temperaturabfall nach der Aufnahme bei vierstündlichen Messungen.
——— = injiziert
- - - - = nicht injiziert

Abb. 2. Temperaturabfall in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme.
- - - - = Dick-Dochez
——— = Scarlastreptoserin
. . . . . = Moser-Dick

möchte jedoch, um einem Zweifel von vornherein zu begegnen, noch einmal besonders hervorheben, daß wir uns keinerlei Auswahl gestattet hatten, obwohl die Versuchung oft groß war, einen nicht leicht aussehenden Fall, der zur Kontrollreihe kommen sollte, ohne Serum zu lassen. Eine Ausnahme in der Zuteilung machten wir lediglich, so wie wir dies auch bei unserer ersten Untersuchung getan hatten, nur dann, wenn ein Kind, dessen Geschwister schon mit Scharlach bei uns lag, in die gleiche Gruppe hätte kommen sollen wie das erstaufgenommene Kind.

Gemäß der etwas niedrigeren Aufnahmstemperatur — bei den mit Serum behandelten Fällen ist die Aufnahmstemperatur auch gleich die Injektionstemperatur — verläuft die durchschnittliche Temperaturkurve, die aus den Ergebnissen von vierstündlichen Messungen gewonnen wurde, bei der Kontrollreihe

auch späterhin niedriger als die Kurve der Serumfälle. In ganz regelmäßigem, seichten Abfall senkt sie sich in 20 Stunden von 37,7 auf 37,2°, auf welcher Höhe sie noch bei der nächsten Messung verbleibt. Der Temperaturabfall in den ersten 24 Stunden beträgt somit 0,5°.

Die Kurve der injizierten Fälle (die drei verschiedenen Sera zusammengenommen) weist einen etwas steileren Abfall auf. In den ersten vier Stunden verbleibt sie auf gleicher Höhe, senkt sich dann steil in den nächsten acht Stunden von 38 auf 37,6° und von hier in weiteren acht Stunden auf 37,3°. Die Senkung beträgt daher 0,8°.

Selbstverständlich ist der Unterschied in der Verlaufsart der beiden Kurven nicht überzeugend. Er tritt aber deutlicher hervor, wenn wir die Durchschnittstemperaturkurven der mit verschiedenem Serum behandelten Fälle gesondert betrachten. Die Abbildung 2 zeigt uns dies.

Die Durchschnittstemperatur der mit Scarlastreptoserin behandelten Fälle sinkt in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme ziemlich gleichmäßig von 38 auf 37°, die der mit Dick-Dochez-Serum injizierten Kinder von 38,2 auf 37,1° nach 20 Stunden und steigt in den nächsten vier Stunden auf 37,2°. Der Unterschied gegen die Aufnahmstemperatur beträgt nach 24 Stunden bei beiden 1°.

Einen anderen Verlauf nimmt die Kurve der Fälle, die Moser-Dick-Serum bekommen hatten. Sie bleibt die ersten vier Stunden auf 38°, fällt in den nächsten acht Stunden steil auf 37,6°, bleibt vier Stunden auf dieser Temperatur und erreicht nach abermals vier Stunden 37,5°. Der Unterschied beträgt 0,5° und fällt hauptsächlich in die Zeit von vier bis 12 Stunden nach der Aufnahme.

Den vielfach gerühmten „kritischen Temperaturabfall" kann ich danach auch in dieser Untersuchung nicht nachweisen. Immerhin aber möchte ich glauben, daß die Temperatursenkung bei Scarlastreptoserin und Dick-Dochez-Serum um einen Grad in 24 Stunden gegen 0,5° bei den Vergleichsfällen zugunsten des Serums spricht. Mit dem Moser-Dick-Serum erzielten wir in der Größe des Temperaturabfalles zwar keinen Unterschied, doch erfolgte er viel steiler als bei den Kontrollfällen, so daß das auch zugunsten des Serums gewertet werden könnte.

Die folgende Zusammenstellung gibt uns Aufschluß über den Temperaturverlauf bei den nach der Höchsttemperatur zusammengefaßten Gruppen.

Tabelle III.

Dauer bis zur Entfieberung in den Temperaturgruppen.

Stunden bis z. Entfieberung	40,5° — 39,5°					39,5° — 38,5°					38,5° — 37,5°					37,5° — 37°					37° — 36,5°				
	KS.	S.	Sc.[1]	MD.[1]	DD.[1]	KS.	S.	Sc.[1]	MD.[1]	DD.[1]	KS.	S.	Sc.[1]	MD.[1]	DD.[1]	KS.	S.	Sc.[1]	MD.[1]	DD.[1]	KS.	S.	Sc.[1]	MD.[1]	DD.[1]
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	1	1	—	—	18	3	1	1	1
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	4	2	—	2	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	6	4	1	1	6	7	4	1	2	1	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	10	2	1	1	—	8	2	1	1	—	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	—	—	2	2	—	—	10	10	5	2	3	7	3	3	—	—	—	—	—	—	—
20	—	2	1	—	1	2	4	3	—	1	14	10	2	6	2	6	3	1	2	—	—	—	—	—	—
24	—	1	—	1	—	3	4	2	1	1	12	17	9	4	4	6	2	2	—	—	—	—	—	—	—
28	1	—	—	—	—	1	13	5	3	5	15	21	11	5	5	7	3	1	1	1	1	—	—	—	—
32	—	—	—	—	—	3	10	3	4	3	15	14	5	9	—	3	1	—	1	—	—	—	—	—	—
36	—	3	3	—	—	4	5	—	3	2	24	20	9	9	2	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—
40	—	—	—	—	—	3	7	2	3	2	10	7	8	3	1	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—
44	—	2	—	2	—	3	7	5	—	2	16	15	9	5	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
48	—	2	1	1	—	2	11	4	7	—	3	10	4	5	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
über 48	33	27	8	11	8	60	80	26	36	18	60	67	19	24	14	10	2	—	1	1	—	—	—	—	—
Insgesamt	34	37	13	15	9	82	143	52	57	34	196	190	81	75	34	69	28	15	9	4	20	3	1	1	1
vom Hundert	*8,47*	*9,22*	*8,0*	*9,6*	*11,0*	*20,44*	*35,66*	*32,0*	*36,0*	*41,5*	*48,87*	*47,38*	*50,0*	*47,8*	*41,5*	*17,20*	*6,98*	*9,2*	*5,7*	*4,9*	—	—	—	—	—

[1] Sc. = Scarlastneptoserin. MD = Moser-Dickserum. DD. = Dick-Dochezserum.

Es scheint, daß die Serumfälle schneller zur Entfieberung kommen. Dementsprechend sind die Zahlen der länger als 48 Stunden zur Entfieberung brauchenden Fälle auf Seite der Serumbehandelten kleiner, auf 100 berechnet sogar meist wesentlich kleiner. Sie betragen z. B. in der Gruppe 39,5—38,5° 55,9 v. H. gegen 73,1 v. H. der Kontrollgruppe. Noch größer ist der Unterschied zugunsten der Serumfälle in der Temperaturgruppe 37,5—37° mit 7,1 v. H. gegen 14,4 v. H. Eine Ausnahme macht da nur die Gruppe 38,5—37,5°, wo kein sicherer Unterschied zu erkennen ist. (Der besseren Übersicht halber sind diese Berechnungen nicht in die Tabelle eingetragen.)

Allgemein wird das *Scharlachexanthem* als rein toxisch angesehen. Das antitoxische Serum müßte sich infolgedessen nach der Ansicht vieler Autoren hier besonders beweisen. Dieser Auffassung möchte ich nicht so ohne weiteres zustimmen, da sie doch wohl nur dann Geltung haben könnte, wenn diese toxische Erscheinung im Zeitpunkt der Serumverabreichung noch nicht entwickelt wäre. Sind einmal die das Exanthem bedingenden Toxine gebunden, dann dürften sie doch kaum mehr durch das — zu spät kommende — Serum neutralisiert werden können. Es könnte höchstens eine weitere Entwicklung verhindert werden. Meine auf das Exanthem bezügliche Aufstellung gibt Tabelle IV wieder.

Vor allem geht aus der Aufstellung hervor, daß die *Dauer des Exanthems* von der Schwere des Falles abhängig ist, daß aber gelegentlich auch fieberfreie Fälle ihr Exanthem viele Tage (bis 9) zeigen können, sowie andererseits hochfebrile nur wenige Tage. Es ist ja eine altbekannte Tatsache, daß der Scharlachausschlag oft, auch bei nicht ganz leichten Fällen, flüchtig sein kann, ja gerade bei den schwersten toxischen Fällen überhaupt nur rudimentär in Erscheinung tritt. Meist bleibt er allerdings mehrere Tage bestehen.

Einen wesentlichen und überzeugenden Unterschied in der Dauer des Exanthems bei den beiden Vergleichsreihen kann ich mit dem besten Willen nicht finden, wenn auch die durchschnittliche Dauer des Ausschlages bei der injizierten Reihe etwas kürzer ist. Deutlicher wird dies allerdings, wenn man die Berechnung für die einzelnen Sera getrennt durchführt. Am besten schneidet dabei das Scarlastreptoserin ab, dem das Dick-Dochez-Serum fast gleich ist. Dagegen weist das Moser-Dick-Serum eine gleiche, manchmal sogar längere Dauer des Exanthems auf als die nichtinjizierten Fälle.

Tabelle IV.

Durchschnittliche Dauer des Exanthems überhaupt: KS. 4,9; S. 4,8 Tage.

Verhalten des Exanthems in den einzelnen Temperaturgruppen.

Exanthem abgeblaßt nach Tagen	40,5°—39,5°					39,5°—38,5°					38,5°—37,5°					37,5°—37°					37°—36,5°				
	KS.	S.	Sc.	MD.	DD.	KS.	S.	Sc.	MD.	DD.	KS.	S.	Sc.	MD.	DD.	KS.	S.	Sc.	MD.	DD.	KS.	S.	Sc.	MD.	DD.
2	—	1	1	—	—	2	4	2	—	2	4	10	6	1	3	2	2	—	2	—	—	—	—	—	—
3	2	2	—	1	1	7	15	7	2	6	37	35	17	10	8	13	6	5	1	—	5	1	—	1	—
4	1	8	3	1	4	14	38	21	10	7	62	68	30	25	13	22	9	6	3	—	5	1	—	—	1
5	6	11	5	3	3	23	36	10	20	6	46	37	16	16	5	11	5	2	—	3	4	—	—	—	—
6	7	4	1	2	1	15	22	7	11	4	34	25	6	15	4	14	3	2	1	—	2	1	1	—	—
7	11	3	—	3	—	15	14	4	7	3	5	7	1	6	—	7	1	—	—	1	3	—	—	—	—
8	4	3	1	2	—	5	8	1	4	3	4	6	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	1	4	1	3	—	—	3	—	2	1	4	2	—	1	1	—	1	—	1	—	1	—	—	—	—
10	—	1	1	—	—	1	2	—	1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—
11	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insgesamt	34	37	13	15	9	82	143	52	57	34	196	190	81	75	81	69	28	15	9	4	20	3	1	1	1
Dauer des Exanthems im Durchschnitt (Tage)	6,5	5,6	5,5	6,5	4,4	5,3	5,1	4,5	5,6	5,2	4,6	4,7	4,3	4,8	4,1	4,6	4,5	4,1	4,8	—	4,8	4,3	—	—	—

Tabelle V. *Art und Häufigkeit der Komplikationen.*

Lebensjahr	Art des Serums	Zahl der Fälle	Unkompliziert	Kompliziert [1]	Lymphadenitis nicht eitrig	Lymphadenitis eitrig	Otitis nicht fließend	Otitis fließend	davon Mastoiditis	Gelenkschwellung nicht eitrig	Gelenkschwellung eitrig	Hämorrhagische Nephritis	Retropharyngeale Drüse	Retropharyngeale Abszeß	Fieber ohne Befund	Sonstige Komplikationen	Serumkrankheit überhaupt	Serumkrankheit als einzige Komplikation	†
1.	KS.	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	MD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	DD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	KS.	11	2	9	2	—	2	2	—	—	—	—	—	1	—	13	—	—	1
	Sc.	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—
	MD.	4	—	4	2	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—	5	2	—	—
	DD.	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
3.	KS.	23	7	17	7	—	1	2	—	—	—	2	—	—	2	15	—	—	—
	Sc.	6	—	6	3	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	5	2	—	—
	MD.	4	1	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	4	2	1	—
	DD.	3	—	3	—	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	4	—	—	—
4.	KS.	29	6	23	9	1	2	6	—	—	—	3	—	—	—	26	—	—	—
	Sc.	10	1	9	3	—	1	—	—	1	—	4	—	—	—	6	1	—	—
	MD.	15	2	13	9	1	2	4	1	1	—	1	—	1	—	9	3	—	—
	DD.	6	2	4	1	—	—	1	—	1	1	2	—	—	—	5	3	2	1
5.	KS.	55	15	40	18	1	2	8	1	1	3	5	—	—	—	37	—	—	1
	Sc.	16	8	8	6	—	1	2	—	—	—	1	—	1	—	8	6	5	—
	MD.	7	1	6	3	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	11	2	1	—
	DD.	6	—	6	4	—	—	1	1	1	—	2	—	1	—	4	2	—	—
6.	KS.	39	15	24	10	—	4	1	—	—	—	3	—	—	1	24	—	—	—
	Sc.	11	7	4	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	1	—
	MD.	10	5	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2	2	—
	DD.	8	2	6	2	—	1	—	—	1	—	2	—	1	—	5	3	—	—
7.	KS.	53	15	38	14	—	1	4	—	4	1	2	—	1	1	29	—	—	—
	Sc.	18	9	9	5	—	1	1	—	—	—	1	—	—	—	6	1	1	—
	MD.	11	5	6	3	—	—	2	1	—	—	1	—	—	—	9	2	2	—
	DD.	9	5	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2	1	—

8.	KS.	46	12	34	14	—	2	6	1	—	2	5	1	—	2	17	—	—	—
	Sc.	26	13	13	8	—	—	1	—	1	—	1	—	—	—	9	3	2	—
	MD.	20	7	13	5	—	2	1	—	1	—	1	—	—	—	9	9	3	—
	DD.	8	5	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	1	—	—
9.	KS.	32	16	16	10	—	3	1	—	1	1	1	—	—	—	12	—	—	—
	Sc.	21	13	8	4	—	—	2	—	2	—	2	1	1	1	8	3	3	1
	MD.	17	7	10	5	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	3	5	2	—
	DD.	8	4	4	2	—	—	1	—	2	—	1	—	—	—	1	1	—	—
10.	KS.	33	15	17	8	—	2	—	—	1	—	—	—	1	—	11	—	—	—
	Sc.	18	10	8	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	5	1	—	—
	MD.	23	10	13	6	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	2	10	5	—
	DD.	8	2	6	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	7	2	—	—
11.	KS.	28	13	15	9	—	—	1	—	—	—	1	—	—	1	9	—	—	—
	Sc.	13	3	10	5	—	—	—	—	1	—	1	—	—	1	4	2	2	—
	MD.	16	7	9	7	—	2	1	—	2	—	—	—	—	1	7	10	5	—
	DD.	7	3	4	3	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	1	1	1	—
12.	KS.	25	12	12	5	—	—	—	—	1	—	3	—	—	1	8	—	—	—
	Sc.	11	10	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	2	—
	MD.	14	9	5	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	4	3	—
	DD.	6	2	4	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	3	—	—	—
13.	KS.	10	3	7	2	—	2	1	—	1	—	—	—	—	—	4	—	—	—
	Sc.	5	—	5	2	—	—	2	—	1	—	1	—	—	—	2	1	—	—
	MD.	8	3	5	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	5	5	—	—
	DD.	6	5	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—
14.	KS.	11	5	6	5	—	—	1	—	1	—	—	—	1	—	4	—	—	—
	Sc.	6	2	4	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2	—	—	1
	MD.	6	2	4	2	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	3	2	—	—
	DD.	6	2	4	—	—	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	2	1	—
über 14.	KS.	4	2	2	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	MD.	2	—	2	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	2	3	—	—
	DD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

[1]) Die Zahl derer, die als einzige Komplikation eine Serumkrankheit aufwiesen, sind hier nicht mitgezählt.

Die größten Unterschiede ergeben sich in der höchstfiebernden Gruppe mit 6,5 Tagen der Vergleichsreihe gegen 5,5 Tage bei Scarlastreptoserin und 4,4 Tage nach Dick-Dochez-Serum. Dieser Unterschied von 1 bzw. 2 Tagen ist wohl auffällig, bei der geringen Zahl der Fälle dieser Gruppe aber gar nicht beweiskräftig. Sicher schon eher wegen ihrer größeren Zahl zu verwerten ist die nächste Gruppe mit 0,8 Tagen Unterschied zugunsten des Scarlastreptoserins. Das gleiche gilt für die mit Dick-Dochez-Serum behandelten Fälle der dritten Gruppe (38,5° bis 37,5°). In den beiden letzten Gruppen sind die Zahlen zu klein, so daß der berechnete Durchschnitt kein Urteil erlaubt.

Berechnet man die Beständigkeit des Exanthems für alle Temperaturgruppen jeder Versuchsreihe zusammen, so ergibt sie sich als völlig gleich mit 4,9 Tage bei der Kontrollreihe und 4,8 Tage bei den injizierten Fällen.

Die Tabelle auf S. 158/159 zeigt die *wichtigsten Scharlachkomplikationen* (Lymphadenitis, Otitis, Nephritis, Gelenkserscheinungen, Fieber ohne erhebbaren objektiven Befund) sowie die Serumkrankheiten aufgeteilt nach Altersstufen. Eine Säule mit „sonstige Komplikationen“ überschrieben, umfaßt Erscheinungen, die zum größten Teil interkurrent genannt werden müssen, wie Enteritis und Hausinfektionen, dann aber auch solche, deren Zusammenhang mit dem Scharlach wahrscheinlich, jedoch nicht sicher ist, wie Pneumonie, Pleuritis, Pyodermien usw. Eine besondere Zusammenstellung führt sie später getrennt auf. Hier schon zergliedert, würde sie die Übersicht noch um ein Beträchtliches erschweren. — Da ein Kranker mehrere Komplikationen darbieten kann, können natürlich die Häufigkeitszahlen in den einzelnen Säulen gelegentlich größer sein als die absoluten Zahlen der in dieser Altersstufe vorhandenen Fälle. Aus dem gleichen Grunde ist es nicht erlaubt, um die Gesamtzahl der komplizierten Fälle zu ermitteln, einfach die einzelnen Komplikationen einer Altersstufe zu addieren.

Zur richtigen Beurteilung dieser Tabelle sei noch hervorgehoben, daß von den erwähnten Scharlachkomplikationen bei einem Kinde die gleiche Erscheinung, auch wenn sie öfters im Verlaufe des Scharlachs auftrat, z. B. Lymphadenitis oder Otitis, nur einmal gezählt wurde. Dies geschah auch dann, wenn die zuerst einseitig vorhandene später sich auch auf der anderen Seite zeigte.

Das Studium dieser durch die Aufteilung auf Lebensjahre, Serumart und verschiedene Komplikationen an sich schwierig zu

beurteilenden Tabelle wird noch besonders erschwert dadurch, daß es bei den fast immer unter 10 bleibenden absoluten Zahlen natürlich nicht erlaubt ist, das gegenseitige Verhältnis im Hundertsatz auszudrücken. (Alle Komplikationen zusammenfassend, bringt dies die folgende Tabelle VI.) Nichtsdestoweniger aber gewinnt man den Eindruck, daß *auf keinen Fall ein bedeutender Unterschied* in beiden Versuchsreihen zu verzeichnen ist.

In der ersten Säule finden wir die absoluten Zahlen der Fälle angegeben. Man ersieht aus ihr, daß die Verteilung zwischen injiziert und nichtinjiziert ziemlich gleichmäßig ist, die Serumfälle jedoch um ein Geringes höher im Alter stehen. Die beiden nächsten Säulen geben an, wie viele Fälle unkompliziert bzw. kompliziert verliefen. Dabei ist aber zu bemerken, daß unter den als „kompliziert" geführten diejenigen, deren einzige Komplikation nur eine Serumkrankheit vorstellt, als „nichtkompliziert" gerechnet wurden. Die übrigen Säulen sind wohl durch ihre Überschrift genügend gekennzeichnet. Erwähnen möchte ich nur, daß jene Fälle, wo z. B. eine anfängliche Drüsenschwellung später zum Abszeß wurde, oder eine zunächst nicht fließende Otitis zum Ohrenfluß kam, nur einmal, und zwar dann als „eitrig" bzw. „fließend" erscheinen. Das gleiche gilt von den Gelenkschwellungen.

Berechnet man die relative Komplikationshäufigkeit in den einzelnen Altersstufen überhaupt, das heißt für alle Komplikationen zusammen, wie dies in Tabelle VI geschehen ist, so zeigt

Tabelle VI.

Komplikationshäufigkeit in den einzelnen Lebensjahren.

Lebensjahr	Insgesamt Fälle	Komplikations-häufigkeit in Prozent	Kein Serum		Serum	
			Zahl	Davon Prozent kompl.	Zahl	Davon Prozent kompl.
1.	2	50,0	2	50,0	—	—
2.	17	88,5	11	82,0	6	100,0
3.	36	78,5	23	71,0	13	90,0
4.	60	81,7	29	79,5	31	84,0
5.	84	71,5	55	72,7	29	69,2
6.	68	57,5	39	61,5	29	51,8
7.	91	62,7	53	71,8	38	50,0
8.	100	53,0	46	74,0	54	53,8
9.	78	48,8	32	50,0	46	48,0
10.	82	54,4	33	53,2	49	52,2
11.	64	59,5	28	53,6	36	64,0
12.	56	41,1	25	52,2	31	32,3
13.	29	62,0	10	70,0	19	58,0
14.	29	62,1	11	54,5	18	66,7
über 14.	6	66,8	4	50,0	2	100,0
	802	61,9	401	65,3	401	58,6

sich zunächst, daß die Komplikationshäufigkeit um das achte Lebensjahr zurückgeht und von da ab ziemlich gleich bleibt — wenigstens scheint dies so zu sein, wenn man die Säule der nichtgespritzten Kontrollfälle betrachtet. In der Reihe, die die Komplikationshäufigkeit für das ganze von uns beobachtete Material wiedergibt, läßt sich ein sicherer Unterschied nicht feststellen, doch sind die Verhältniszahlen schon vom sechsten Lebensjahr an kleiner. Das gleiche ist festzustellen in der Reihe der Serumfälle. Die höheren Zahlen für das 11. und 14. Lebensjahr scheinen mir nur die große Schwankungsbreite zu beweisen und warnen damit vor einer endgültigen Beurteilung der übrigen Zahlen. Ebenso dürfte die für das zweite Jahr auf Seite der Serumfälle größere Komplikationshäufigkeit zu bewerten sein.

Insgesamt verliefen 139 der unbehandelten Vergleichsreihe ganz ohne Komplikation, es sind dies 34,7 v. H., während 262 irgendwie kompliziert waren, das sind 65,3 v. H. Die mit Serum behandelten Fälle blieben 166mal unkompliziert, das ist in 41,4 v. H., und boten in 235 Fällen, also in 58,6 v. H., eine Komplikation dar. Der Unterschied beträgt somit 6,7 v. H., der einfache mittlere Fehler — gerechnet nach der Formel $\sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$, wobei p die Verhältniszahl und n die Gesamtzahl darstellt — $\pm$ 3,4 v. H. Da als Streuungsbreite der dreifache mittlere Fehler angenommen wird, fällt der Unterschied von 6,7 v. H. noch in diese Schwankungsmöglichkeit hinein, bietet aber, da er doppelt so groß wie der einfache mittlere Fehler ist, doch einige Wahrscheinlichkeit, daß er nicht nur „zufällig“ ist, sondern dem Serum angerechnet werden müsse.

Der besseren Übersicht halber wurden in der Tabelle VII die einzelnen Komplikationen ohne Rücksicht auf das Alter zusammengestellt. Nach den eben dargelegten Überlegungen bedeutet dies ja in unserem Falle keinen sehr großen Fehler.

Vergleicht man die absoluten Zahlen in beiden Untersuchungsreihen, so stimmen sie fast überein. Eine Ausnahme machen die Gelenkschwellungen, von denen die nichteitrigen auf Seite der Serumfälle überwiegen, während die eitrigen bei den Kontrollfällen wesentlich höher liegen. Bei großen Zahlen könnte dies als günstige Serumwirkung bezeichnet werden, nämlich in dem Sinne, daß das Serum das Eitrigwerden einer Gelenksbeteiligung verhindere. Übrigens ist zu bedenken, daß vielleicht auch eine oder die andere Gelenkserkrankung mehr auf

Tabelle VII.

Häufigkeit der wichtigsten Komplikationen.

		Drüsen		Ohren			Gelenke		Nephritis	Retrophar. Schwellung	Fieber ohne Befund	Sonstige Komplikat.
		nicht eitrig	eitrig	nicht fließend	fließend	Mast.	nicht eitrig	eitrig				
KS.	Zahl	115	2	21	33	2	10	9	25	5	8	209
	%	*28*	*0,5*	*5,0*	*8,1*	*0,5*	*2,5*	*2,2*	*6,1*	*1,2*	*2,0*	*51*
Ser.	Zahl	115	5	17	24	3	26	1	26	6	11	170
	%	*28*	*1,2*	*4,25*	*6,0*	*0,7*	*6,5*	*0,25*	*6,5*	*1,5*	*2,8*	*42,5*
Sc.	Zahl	44	—	3	10	—	9	—	11	2	4	61
	%	*27,2*	—	*1,9*	*6,2*	—	*5,6*	—	*6,8*	*1,2*	*2,4*	*37,6*
MD.	Zahl	49	4	12	10	2	8	—	6	2	2	73
	%	*31,2*	*2,5*	*7,7*	*6,4*	*1,3*	*5,1*	—	*3,8*	*1,3*	*1,3*	*46,5*
DD.	Zahl	22	1	2	4	1	9	1	9	2	5	36
	%	*26,8*	*1,2*	*2,4*	*4,9*	*1,2*	*11*	*1,2*	*11*	*2,4*	*6,1*	*44*

Seite der injizierten Fälle, die dem Scharlach als solchem zugeschrieben wurde, Ausdruck einer Serumkrankheit gewesen sein kann.

Auch die „sonstigen Komplikationen“ finden wir in der Serumreihe seltener. Schon in meiner ersten Arbeit konnte ich Ähnliches bei Besprechung der Hausinfektionen berichten. Ebenso wie damals kann ich auch heute nicht feststellen, welche Rolle dabei der „Zufall“ spielt.

Mit dem eben Gesagten stimmen auch die errechneten Verhältniszahlen überein. Sie zeigen uns jedoch, daß die vorhandenen Unterschiede nicht beweisend sein können.

Bei Aufteilung auf die einzelnen Serumarten ergibt sich das gleiche überall dort, wo die absoluten Zahlen groß genug sind, um zu einem Vergleich herangezogen werden zu können.

Auch bei der Betrachtung der Tabelle VIII, in der die einzelnen *Komplikationen nach Krankheitswochen* (gerechnet vom angeblichen ersten Krankheitstag an) ausgewiesen sind, kommt man zu dem Schluß, daß in beiden Versuchsreihen gleiche Verhältnisse vorliegen. In den ersten zwei Wochen ist die Komplikationshäufigkeit auf seiten der injizierten Fälle größer. Dieser Unterschied ist in dem Auftreten von Serumkrankheiten, die sich ja besonders in den ersten zwei Wochen ereignen und die in dieser Tabelle nicht ausgeschieden worden waren, begründet. In allen übrigen Wochen finden sich die gleichen Ver-

Tabelle VIII.

Komplikationshäufigkeit in den einzelnen Krankheitswochen.

Krankheitswoche	Art des Serums	Kompliziert		Lymphadenitis		Otitis			Gelenkschwellung		Hämorrhagische Nephritis	Retropharyngeale Schwellung	Fieber ohne Befund	Sonstige Komplikationen	Serumkrankheit	†
		absolute Zahl	vom Hundert	nicht eitrig	eitrig	nicht fließend	fließend	davon Mastoiditis	nicht eitrig	eitrig						
1.	KS.	50	12,4	16	—	5	6	—	7	6	2	—	1	16	—	—
	Sc.	26	16,0	6	—	2	1	—	3	—	—	—	—	7	11	—
	MD.	34 (84)	21,7 (21,0)	6	—	3	1	—	3	—	—	—	—	7	18	—
	DD.	24	29,3	4	—	1	1	1	4	—	—	—	2	5	9	—
2.	KS.	74	19,2	32	1	8	7	1	1	2	5	1	1	35	—	—
	Sc.	34	21,0	13	—	—	2	—	4	—	—	—	—	10	9	—
	MD.	58 (118)	36,9 (29,5)	18	—	3	—	—	3	—	2	—	—	10	34	—
	DD.	26	31,8	7	—	1	1	—	4	1	3	—	2	6	8	—
3.	KS.	108	27,0	43	1	3	5	—	2	1	10	2	2	65	—	1
	Sc.	34	21,0	14	—	—	1	—	2	—	4	2	3	13	2	1
	MD.	48 (100)	30,6 (25,0)	19	2	3	4	2	1	—	2	1	1	20	8	—
	DD.	18	22,0	7	—	—	—	—	—	—	3	1	—	8	1	—
4.	KS.	64	16,0	16	—	3	7	1	—	—	5	2	2	44	—	1
	Sc.	26	16,0	7	—	1	3	—	—	—	4	—	—	14	1	—
	MD.	24 (58)	15,3 (14,5)	4	1	2	2	—	1	—	1	1	1	21	1	—
	DD.	8	9,8	4	—	—	—	—	—	—	1	1	1	3	—	—
5.	KS.	47	11,7	6	—	2	4	—	—	—	2	—	2	34	—	—
	Sc.	17	10,5	3	—	—	2	—	—	—	1	—	1	10	—	—
	MD.	16 (41)	10,2 (10,2)	2	—	1	3	—	—	—	—	—	—	11	—	—
	DD.	8	9,8	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	8	—	—

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Krankheitswoche	Art des Serums	Kompliziert		Lymphadenitis		Otitis			Gelenkschwellung		Hämorrhagische Nephritis	Retropharyngeale Schwellung	Fieber ohne Befund	Sonstige Komplikationen	Serumkrankheit	†
		absolute Zahl	vom Hundert	nicht eitrig	eitrig	nicht fließend	fließend	davon Mastoiditis	nicht eitrig	eitrig						
6.	KS.	12	3,0	1	—	—	3	—	—	—	—	—	—	9	—	—
	Sc.	7 } 14	4,2 } 3,5	1	—	—	1	—	—	—	1	—	—	5	—	—
	MD.	4	2,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—
	DD.	3	3,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—
7.	KS.	5	1,2	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	4	—	—
	Sc.	2 } 7	1,29 } 1,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
	MD.	2	1,28	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	DD.	3	3,6	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	3	—	—
8.	KS.	3	0,75	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	2	—	—
	Sc.	1 } 4	0,6 } 1,0	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	MD.	1	0,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	DD.	2	2,4	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9.	KS.	1	0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	Sc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	MD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	DD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
12.	KS.	1	0,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	Sc.	1	0,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	MD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	DD.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

hältniszahlen. Es scheint somit, daß auch der Zeitpunkt des Komplikationseintrittes durch das Serum nicht nach später verschoben wird. Die Tatsache, daß von sechs Nierenentzündungen in der 6., 7., 8. und 9. Woche nur eine in der 8. Woche ein nicht mit Serum behandeltes Kind betraf, darf natürlich nie in diesem Sinne gewertet werden. Wir sahen in der Zeit außerhalb dieser Versuchsreihen, in der die Kinder nicht mehr injiziert wurden, viele Nephritiden, die so spät erst zum Ausbruch kamen.

„Sonstige Komplikationen" ereigneten sich, wie bereits erwähnt, in der Kontrollreihe 207, das sind in 51,6 v. H. der Fälle; bei den Serumfällen 170, das sind 42,4 v. H. Diese teilen sich auf 61 (in 37,6 v. H.) nach Scarlastreptoserin, 73 (in 46,4 v. H.) nach Moser-Dick-Serum und 36 (in 43,9 v. H.) nach Dick-Dochez-Serum. Wir finden also auch hier einen Unterschied von 9,2 v. H. zugunsten des Serums, der bei der Aufteilung auf die einzelnen Serumarten für Scarlastreptoserin sogar 14 v. H. ausmacht, bei den anderen Seren allerdings etwas kleiner wird (bei Moser-Dick-Serum 5,2 v. H. und beim Dick-Dochez-Serum 7,7 v. H.). Auch hier wieder ist das Scarlastreptoserin führend. Über die Art und Häufigkeit dieser Komplikationen gibt Tabelle IX Aufschluß.

Tabelle IX.

Sonstige Komplikationen.

Serumart	Typischer Rachen	Ang. punct.	Periostitis	Stomatitis	Laryngitis	Pneumonie	Pleuritis exs.	Coniunct. eczem.	Coniunct. catarrh.
KS.	34	21	4	3	3	5	3	2	2
Sc.	11	9	1	—	1	2	—	1	—
MD.	19 } 36	6 } 18	1 } 5	— } 1	2 } 3	1 } 4	— } —	— } 1	— } —
DD.	6	3	3	1	—	1	—	—	—

Serumart	Pyodermie	Icterus catarrh.	Enteritis	Varizellen	Diphtherie	Morbilli	Rubeolae	Parotitis	Pertussis
KS.	3	4	9	54	21	15	3	8	8
Sc.	—	—	4	13	6	3	—	3	1
MD.	2 } 6	— } —	2 } 7	19 } 40	4 } 12	6 } 11	— } —	2 } 6	5 } 9
DD.	4	—	1	8	2	2	—	1	3

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die häufigsten Hausinfektionen (Varizellen, Diphtherie und Morbillen) bei den Serumfällen in geringerer Häufigkeit auftraten wie bei der

Vergleichsreihe. Ob dies „Zufall“ ist, läßt sich nicht entscheiden. Immerhin gibt es zu denken, daß diese Erscheinung so wie bei unserem ersten gleichartigen Versuche sich auch diesmal wieder zeigt. Leider war es bei dem notgedrungen großen Überbelag unserer Abteilung unmöglich, auf eine ganz gleichmäßig abwechselnde Verteilung auf die einzelnen Pavillons bei der Aufnahme Rücksicht zu nehmen. Es ist allerdings anzunehmen, daß die Möglichkeit, einer Hausinfektion zu verfallen, in beiden Versuchsreihen ziemlich gleich war. Man könnte auch daran denken, das im Durchschnitt etwas höher liegende Alter der mit Serum behandelten Kinder dafür verantwortlich zu machen. Nun beträgt dieser Altersunterschied aber nur 1,2 Monate und ist somit völlig bedeutungslos.

Gerade die geringere Beteiligung der Serumkinder an den Hausinfektionen scheint das günstigere Abschneiden der Serumreihe unter „sonstigen Komplikationen“ zu bedingen, da die Zahlen der übrigen angeführten Komplikationen fast ganz gleich sind.

Außer den in der Tabelle IX angegebenen Komplikationsmöglichkeiten traten auf

in der Kontrollreihe: 1 Endokarditis, 1 systolisches Herzgeräusch, 1 Scharlachspätexanthem, 1 toxisches Erythem, 1 Vulvitis;

bei den Behandelten mit Scarlastreptoserin: 1 Extrasystolie, 1 Appendizitis, 1 Erysipel, 2 Orbitalphlegmonen;

Moser-Dick-Serum: 2 toxische Erytheme, 1 Hordeolum, 1 Injektionsabszeß;

Dick-Dochez-Serum: 1 Scharlachherz.

Daß aus diesen vereinzelt aufgetretenen Ereignissen keinerlei Schlüsse gezogen werden dürfen, bedarf wohl keiner besonderen Betonung. Ich habe sie nur der Vollständigkeit wegen angeführt.

In der folgenden Zusammenstellung gebe ich die Fälle wieder, bei denen ein „*zweiter Scharlach*“ zu verzeichnen war. Ein solcher trat bei den Kontrollfällen 13mal, das ist in 3,2 v. H., bei den Serumfällen 7mal, das ist in 1,7 v. H. auf. Davon wurde er 2mal beobachtet bei Kindern, die mit Scarlastreptoserin, 4mal bei solchen, die mit dem Moser-Dick-Serum und 1mal unter denen, die mit Dick-Dochez-Serum behandelt worden waren. Der Unterschied zwischen 3,2 und 1,7 v. H. ist natürlich relativ zu gering — bei 13 und 7 Fällen —, um ihn in irgendeiner Weise verwerten zu können; immerhin möchte ich

Tabelle X. *Zweite Scharlachfälle.*

Serum	Name	I. Scharlach					II. Scharlach			
		Alter in Jahren	Aufnahmetag	Serummenge ccm	Exanthem abgeblaßt		am	abgeblaßt	Schuppung	
Kein Serum	Z., Lilli	$9^1/_2$	13. 11. 29	—	15. 11.	—	16. 11.	25. 11.	6. 12.	10. 12. Drüsen, 12. 13. III. Sch., 15. 12. abgeblaßt
	H., Gertr.	10	26. 11. 29	—	30. 11.	1. 12. Gelenke	1. 12.	3. 12.	—	—
	K., Walter	$4^1/_2$	20. 12. 29	—	24. 12.	—	29. 12.	1. 1.	—	—
	P., Herta	9	17. 11. 29	—	19. 11.	—	29. 11.	1. 12.	16. 12.	2. 12. Gelenke
	L., Alex.	$3^1/_4$	28. 1. 30	—	30. 1.	5. 2. Pneumonie	9. 2. u. Schuppung [1]	12. 2.	—	23. 2. Otit. med. supp.
	P., Rud.	3	20. 12. 29	—	24. 12.	—	3. 1. „	6. 1.	—	—
	D., Melan.	13	12. 11. 29	—	14. 11.	—	27. 11. „	29. 11.	—	5. 2. Albuminurie
	Sp., Walter	$2^1/_2$	20. 9. 29	—	22. 10.	—	5. 11.	11. 11.	—	12. 11. Drüsen, 15. 11 Otit. med.
	P., Marie	8	13. 9. 29	—	15. 9.	—	1. 10.	16. 10.	24. 10.	16. 10. Gelenke
	A., Peter	7	6. 10. 29	—	10. 10.	14. 10. Drüsen, 21. 10. Otitis med., 23. 10. Schuppung	28. 10. u. Schupp.	29. 10.	—	—
	P., Elfriede	$2^1/_2$	19. 12. 29	—	21. 12.	4. 1. Schuppung, 9. 1. Varizellen	11. 1. „ „	14. 1.	—	—
	M., Gabriele	11	24. 11. 29	—	27. 11.	—	20. 12. „	23. 12.	—	6. 1. Drüsen, Otit. med.
	G., Hermine	6	4. 11. 29	—	7. 11.	30. 11. Schuppung	4. 12. u. Schupp.	7. 12.	—	11. 12. Gelenke, 18. 12. tox. Exanthem
Scarlastreptoserum	H., Gertr.	$5^1/_2$	11. 11. 29	25	15. 11.	—	16. 12.	18. 12.	—	—
	H., Anna	$12^3/_4$	28. 12. 29	25	30. 12.	12. 1. Urtic., 31. 1. entlassen	3. 2.	6. 2.	9. 2.	5. 2. Otit. med. supp.
Moser-Dick-Serum	T., Elfriede	8	16. 10. 29	20	19. 10.	—	23. 10.	24. 10.	9. 11.	—
	K., Ludm.	6	2. 12. 29	20	4. 12.	—	10. 12.	13. 12.	4. 1.	14. 12. Drüsen, Gelenke, 24. 12. Rachen
	W., Joh.	11	28. 12. 29	20	1. 12.	3. 1. Rachen	8. 1. u. Schupp.	13. 1.	—	30. 1. Drüsen
	R., Hedw.	$13^1/_4$	29. 1. 30	20	3. 2.	4. 2. Drüsen	10. 2. „ „	13. 2.	—	—
Dick-Dochez-Serum	Z., Grete	$2^1/_2$	27. 10. [2] 29	30	2. 11.	5. 11. Otit. med.	11. 11. „ „	14. 11.	—	8. 12. Drüsen

[1]) unzweifelhafte Scharlachschuppung nach dem I. Sch. [2]) Verbrennungsscharlach.

doch feststellen, daß wir einen „zweiten Scharlach" bei den Nichtinjizierten doppelt so häufig wie bei den mit Serum Behandelten sahen. Im übrigen entsprechen diese Verhältniszahlen den von *Zischinsky* und mir in unserer Arbeit über den „Zweiten Scharlach" mitgeteilten. Wir fanden ihn für 1929 in 2,74 v. H. unter 2043 Fällen. Diese Zahl liegt zwischen den beiden hier festgestellten Häufigkeitszahlen, erinnert uns dadurch wieder an die Größe der möglichen Schwankungsbreite und mahnt zur Vorsicht in der Bewertung dieser Zahlen.

Auch hinsichtlich des Zeitraumes zwischen Aufnahmstag und Beobachtung eines zweiten Scharlachs läßt sich nichts aussagen. Der zweite Scharlach trat auf bei den Kontrollfällen am: 4., 6., 10., 13., 13., 14., 16., 16., 19., 23., 23., 27. und 31. Tag; bei den mit Serum behandelten Kindern am: 8., 9., 12., 13., 16., 36. und 38. Tag nach der Aufnahme mit dem ersten Scharlach. Es zeigt sich dabei kein bemerkenswerter Unterschied, da diese Zwischenzeit bei den injizierten Fällen durchschnittlich 18,85 Tage, bei den Vergleichsfällen 16,54 Tage beträgt.

So wie in meiner ersten Arbeit, versuchte ich auch diesmal wieder durch Zusammenstellung der **Geschwisterpaare,** es sind dies 48, vielleicht einen deutlichen Einfluß der Serumbehandlung festzustellen. Die folgende Tabelle X bringt das Ergebnis

Injiziert wurde meist am ersten und zweiten Erkrankungstage. Der Vorwurf, zu spät mit der Behandlung eingesetzt zu haben, kann somit nicht erhoben werden. (Für die übrigen Fälle gilt dies ebenso.) Der *Grad der Erkrankung* der Geschwister war annähernd gleich. Bei der Aufnahme wurden unter den Serumfällen 21mal Diphtheroide und 27mal Lymphadenitie angularis oder cervicalis gesehen, bei der Kontrollgruppe 15mal Diphtheroide und 28mal Lymphadenitis.

Die durchschnittliche *Dauer des Exanthems* ist in allen drei Serumgruppen kürzer, und zwar um fast einen ganzen Tag als bei den Kontrollfällen. Beim Scarlastreptoserin beträgt sie 3,5, beim Moser-Dick-Serum 4,27 und beim Dick-Dochez-Serum 3,6 Tage gegen 4,38; 5,05 und 4,3 Tage der entsprechenden ohne Serum belassenen Gruppe. Der Durchschnitt aller Serumfälle zusammen beträgt 3,87 gegen 4,65 Tage bei allen Vergleichsfällen. Es scheint dabei doch das Serum mitzuwirken, da alle drei Gruppen in gleicher Weise eine Verkürzung der Exanthemdauer erfuhren.

Die verschiedenen *Komplikationen* sind auf beiden Seiten so gering, daß sich nichts darüber aussagen läßt. Die Lymph-

Tabelle XI.

Serum											
Art des Serums	Name	Alter in Jahren	Injiziert am ? Erkrankungstage	Dauer des Exanthems in Tagen	Lymphadenitis Woche	Otitis media Woche	Nephritis Woche	Rheumatoide Woche	Urtizaria Woche	Serum-Spätexanthem Woche	Sonstige Komplikationen
Scarlascreptoserin	P., Johanna	4	2.	3	—	—	—	—	2.	—	—
	St., Helga	$3\frac{3}{4}$	3.	5	1. u. 5.	—	—	—	—	—	Angina follic. 2. W.
	M., Charlotte	$4\frac{1}{2}$	2.	4	—	—	—	—	—	—	—
	H., Josef	4	1.	2	—	3.	—	—	—	—	Ang. follic. 5. W.
	G , Rosa	10	1.	2	—	—	—	—	—	—	—
	S., Walter	$3\frac{1}{2}$	2.	5	3.	—	5.	—	—	—	—
	St., Josef	9	2.	4	—	—	—	—	—	—	—
	M., Johann	9	3.	2	—	—	—	—	—	—	Laryngitis 1. W.
	L., Christine	7	2.	2	—	—	—	—	—	—	—
	B., Franz	$4\frac{1}{2}$	2.	2	—	—	—	—	—	—	—
	D., Gertrude	7	2.	3	3.	—	—	—	—	—	Enteritis 7. W.
	T., Johann	6	2.	5	—	—	6.	—	—	—	—
	T., Ernst	9	2.	6	—	—	—	—	—	—	—
	Sch., Wilh.	$9\frac{1}{2}$	3.	4	—	—	—	—	—	—	—
	R., Karl	4	3.	5	—	—	—	—	2.	—	—
	K., Hilda	7	2.	2	—	—	—	—	—	—	—
Insgesamt 16		—	—	—	3	1	2	—	2	—	4
Moser-Dickserum	St., Leopold	$8\frac{1}{2}$	2.	3	3.	—	—	—	2.	—	—
	B., Marie	8	3.	4	2.	—	—	—	—	3.	—
	Sp., Marie	$7\frac{1}{2}$	5.	6	—	6.	—	—	—	2.	Varizellen 4. W.
	L., Robert	4	2.	5	2. u. 4.	—	—	—	—	—	Retroph. Drüse 4. W., Pertuss. 5. W.
	H., Berta	6	3.	5	—	—	—	—	—	—	—
	K., Siegfried	13	4.	2	—	—	3.	—	—	—	Extrasystolie 5. W.
	H., Richard	14	1.	1	3.	—	—	—	2.	—	Flüchtiges, fleckig. Exanthem 5. W.
	B., Marie	30	3.	10	—	—	—	—	2.	—	Ang. follic. 6. W.
	S., Andreas	7	2.	2	—	—	—	—	1.	—	—
	M., Leopold.	9	2.	2	—	—	—	—	—	—	—
	R., Fritz	7	1.	1	—	—	—	—	—	—	Varizellen 4. W.
	K., Frieda	$3\frac{1}{2}$	2.	3	—	—	—	—	—	—	—
	H., Leopold	3	4.	4	2.	4.	—	—	—	—	—
	H , Rosa	12	1.	5	3.	—	—	—	1.	—	Scharlach-Rachen 3. W.
	E., Alfred	10	2.	3	—	—	—	—	—	—	—
	M., Rosa	7	2.	6	5.	—	—	—	—	—	—
	K., Gertrud	3	2.	7	3.	—	—	—	—	—	Morb. 1. W., Ang. foll. 1. W.
	G., Hermine	$5\frac{3}{4}$	1.	7	—	—	—	—	—	—	—
	A., Alfred	1	2.	4	—	—	—	—	2.	—	Scharlach-Rachen 5. W.
	Sch., Karoline	2	2.	3	—	—	—	—	—	—	Varizellen 3. W.
	S., Walter	3	3.	8	2.	—	—	—	—	—	—
	W., Josef	$8\frac{1}{2}$	2	3	—	—	—	—	—	—	—
Insgesamt 22		—	—	—	9	2	1	—	6	2	10

Geschwisterpaare.

Kontrollfälle								
Name	Alter in Jahren	Aufgenommen am ? Erkrankungstage	Dauer des Exanthems	Lymphadenitis Woche	Otitis media Woche	Nephritis Woche	Rheumatoide Woche	Sonstige Komplikationen
K., Stefanie	8	3.	4	—	—	—	—	Laryngitis 2. W.
St., Elfriede	7½	2.	3	—	6.	5.	—	Diphtherie 8. W.
M., Ruth	5	2.	6	—	—	—	—	Masern u. Varizellen 4. W.
H., Kurt	6	3.	3	—	5.	—	—	—
G., Gertrud	2½	3.	3	—	—	—	—	Scharlach-Spätexanthem 3. W.
S., Marie	5½	4.	6	4.	—	—	—	Varizellen 7. W.
St., Stefan	8	3.	6	—	—	—	—	—
M., Antonie	8	2.	4	3.	—	—	—	—
L., Leopold	6½	2.	5	3.	—	—	—	Krupp 4. W., Parotitis 5. W.
B., Lucia	3	2.	4	—	—	—	—	Varizellen 4. W.
St., Olga	14	2.	3	4.	—	—	—	—
T., Anna	8	2.	4	3.	—	—	—	—
T., Alfred	6½	2.	4	—	—	—	—	—
Sch., Herbert	2 /2	1.	7	—	—	—	—	—
R., Heinrich	1¼	3.	4	2.	—	—	—	—
K., Dieter	3½	3.	4	—	—	—	—	—
	—	—	—	6	2	1	—	7
St., Herta	7	2.	6	2.	—	4.	1.	Pleuritis 4. W.
B., Karl	1	1.	5	2.	3.	—	—	Pertussis 3. W.
Sp., Alexander	5	5.	4	—	—	—	—	Varizellen 4. W.
L., Viktor	5	2.	3	3.	—	—	—	Varizellen 3. W.
H., Adele	8	2.	3	—	5.	—	1.	Varizellen 3. W.
K., Heinrich	7	2.	5	—	—	5.	—	—
H., Ernst	9½	3.	6	—	—	—	—	Rachen-Diphtherie 3. W.
B., Johann	9	2.	4	4.	—	—	—	—
S., Franz	5	4.	9	—	—	—	—	—
M., Herta	5	2.	2	—	—	—	—	—
R., Paul	5	4.	7	—	—	—	—	—
K., Paula	5	2.	4	—	—	—	—	—
H., Elisabeth	24	5.	4	—	—	—	1.	—
H., Alfred	14	3.	5	—	—	—	—	—
B., Gertrud	7	7.	4	—	—	—	—	Varizellen 3. W.
M., Hilda	8½	6.	k. Exanth.	—	—	—	—	Scharlach-Rachen 3. W., Varizellen 4. W.
K., Franziska	7½	1.	3	—	—	—	—	Pleurit exs. 1. W., Ict. catarrh. u. Fur. 6. W.
G., Josefine	4	3.	6	—	—	—	—	—
A., Alois	2½	2.	8	4.	—	3.	—	—
Sch., Grete	11	2.	5	—	—	3.	2.	—
S., Viktor	7	ca. 3 W.	?	—	—	—	—	—
W., Gertrud	10	2.	8	—	—	1.	—	Ang. follic. 1. W.
	—	—	—	5	2	4	4	10

Tabelle XI.

Serum

Art des Serums	Name	Alter in Jahren	Injiziert am ? Erkrankungstage	Dauer des Exanthems in Tagen	Lymphadenitis Woche	Otitis media Woche	Nephritis Woche	Rheumatoide Woche	Urtikaria Woche	Serum-Spätexanthem Woche	Sonstige Komplikationen
Dick-Dochezserum	M., Sofie	10	2.	4	3.	—	—	—	—	—	Enteritis 4. W.
	W., Johann	4	2.	3	—	—	—	—	—	—	Periostitis 5. W.
	H., Rosa	$6\frac{3}{4}$	1.	3	—	—	—	—	—	—	—
	M., Leopold	$6\frac{1}{4}$	1.	3	—	—	—	—	2.	—	—
	H., Auguste	$9\frac{1}{2}$	2.	3	—	—	—	—	—	—	—
	V., Grete	$7\frac{1}{2}$	1.	5	—	—	—	—	—	—	—
	W., Kurt	4	2.	3	—	—	—	—	—	—	Varizellen 5. W.
	P., Edith	5	1.	3	—	—	2.	—	—	—	—
	H., Hermine	13	2.	4	—	—	3.	—	—	—	—
	W., Kurt	4	2.	5	—	—	—	—	—	—	Varizellen 6. W.
Insgesamt	10	—	—	—	1	—	2	—	1	—	4
Alle	48	—	—	—	13	2	5	—	9	—	18

adenitis fand sich gleich häufig in beiden Vergleichsgruppen. Otitis und Nephritis waren bei den Kontrollfällen auch in gleicher Häufigkeit vorhanden. Auffällig ist, daß bei den Nichtinjizierten 5mal Rheumatoide verzeichnet sind, bei den Serumfällen dagegen kein einziges Mal. Das ist besonders zu bemerken, da Gelenkschwellungen nicht einmal im Rahmen einer Serumkrankheit beobachtet worden waren.

Irgendeine Regelmäßigkeit im Auftreten von Komplikationen läßt sich nicht aufzeigen. Es kam z. B. vor, daß eine Lymphadenitis oder Otitis oder Nephritis bei einem Serumfall auftrat, das nichtinjizierte Geschwister aber davon frei blieb. Das Umgekehrte war ebenfalls zu beobachten gewesen.

Insgesamt fanden sich überhaupt kompliziert — außer nur durch Serumkrankheit allein — 26, das sind 54,4 v. H. der serumbehandelten, gegen 32, das sind 66,6 v. H. der ohne Serum belassenen Geschwister.

Die Aufteilung auf die verschiedenen Serumarten, wie sie Tabelle XIII zeigt, ergibt kein von der allgemeinen Zusammenstellung irgend wesentlich abweichendes Bild. Auch hier weisen die Scarlastreptoserinfälle die geringste Komplikationshäufigkeit auf.

Wenn wir bisher von Komplikationen schlechtweg bei den Serumfällen gesprochen haben und es später noch tun werden,

Geschwisterpaare (*Fortsetzung*).

Name	Alter in Jahren	Aufgenommen am ? Erkrankungstage	Dauer des Exanthems	Lymphadenitis Woche	Otitis media Woche	Nephritis Woche	Rheumatoide Woche	Sonstige Komplikationen
Kontrollfälle								
W., Leonhart	5	3.	3	—	—	—	—	—
W., Frieda	9	1.	7	—	—	—	—	Parotitis 5. W.
H., Ludwig	8½	1.	5	4.	—	—	—	—
M., Joseph	8½	1.	5	3.	—	—	—	—
H., Herta	5	2.	3	—	—	—	—	—
V., Alma	3	2.	4	—	—	—	—	—
W., Anna	7	3.	4	—	2.	—	2.	—
P., Leopoldine	10	1.	3	2.	—	3.	—	—
H., Grete	12	3.	4	—	—	—	—	—
W., Katharina	11	2.	5	—	—	—	—	—
	—	—	—	3	1	1	1	1
	—	—	—	14	5	6	5	18

so sind dabei die *durch das Serum bedingten Krankheiten* nicht inbegriffen. Mit diesen wollen wir uns nun befassen.

Von den 401 injizierten Scharlachkranken trat bei 103, also in 25,68 v. H., irgendeine Form von Serumkrankheit, meist einfache Urtikaria, auf. 46mal, in 16,4 v. H., fanden wir sie bei Kindern, in deren Scharlachverlauf keine anderen Komplikationen zu verzeichnen waren. Eine solche Häufigkeit ist nun keineswegs belanglos, wenn man bedenkt, wie unangenehm eine einfache Urtikaria schon bei einem sonst gesunden Menschen sein kann. Sie ist natürlich noch viel störender bei einem oft noch nicht entfieberten und noch an seinem Rachenprozeß leidenden Scharlachkranken. Gelegentlich fällt sie auch in die Zeit der Scharlachrheumatoide und bedeutet dann eine ganz besondere Qual für die kleinen Kranken. In 17 Fällen, das sind in 4,24 v. H. beobachteten wir ausgesprochene Serumkrankheit mit Serumspätexanthem und Gelenkbeteiligung, 2 davon fielen in die letzten Tage der ersten Woche, 8 in die zweite Woche und 7 in die dritte Woche nach der Seruminjektion.

Bekanntlich hängt die Häufigkeit einer Serumkrankheit in erster Linie mit der Serie des verwendeten Serums, also mit dem betreffenden Pferd, von dem das Serum stammt, zusammen. Es sind daher die nicht unbeträchtlichen Unterschiede in der Häufigkeit dieser Komplikation nach Verwendung der verschie-

denen Sera erklärlich. Aus dem gleichen Grunde dürfen sie auch den einzelnen Firmen nicht zu sehr zur Last gelegt werden.

Wir beobachteten Serumkomplikationen am häufigsten beim Moser-Dick-Serum, nämlich unter den mit diesem Serum behandelten 157 Fällen 61mal (in 38,8 v. H.). Unter den 82 Dick-Dochez-Fällen trat 18mal (in 21,9 v. H.) eine Serumkomplikation auf und unter den 162 mit Scarlastreptoserin behandelten Kindern wurden solche 23mal (in 14,2 v. H.) beobachtet. Als einzige Komplikation sahen wir Serumkrankheiten 15mal (in 14,7 v. H.) nach Scarlastreptoserin, 25mal nach Moser-Dick-Serum (in 20,4 v. H.) und 6mal (in 10,7 v. H.) nach Dick-Dochez-Serum.

Es bleibt nun noch übrig, die *Todesfälle* zu besprechen. Wir verloren in beiden Vergleichsgruppen 5 Fälle, 3 von den serumbehandelten Fällen und 2 von der Kontrollreihe. Von keinem dieser 5 Fälle aber kann man mit Sicherheit sagen, daß er dem Scharlach allein zur Last zu legen ist. Die Krankengeschichten seien auszugsweise angeführt.

Fall 1. P., Stefanie, 1¾ J., aufgenommen am 5. Januar 1930.

Aus der Anamnese: Seit heute mittag ist das Kind müde, hat Temperaturen von 38,5°. Gleichzeitig wird ein Ausschlag bemerkt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,5°. Kurzer, rauher Husten. Coniunctivitis, Schnupfen. Unzweifelhaftes Scharlachexanthem überall in Blüte, Himbeerzunge, Rachen gerötet und geschwollen, anscheinend Kopliksche Flecken.

7. Januar. Exanthem geschwunden.

8. Januar. Temperatur 38,3°. Nase stark schleimig fließend. Rachen noch immer gerötet und geschwollen, retropharyngeal rechts eine Schwellung. Auch heute noch koplikverdächtig. Drüsenschwellung beiderseits angulär.

11. Januar. Die serös-schleimige Sekretion aus der Nase höchst diphtherieverdächtig. Mund- und Rachenschleimhaut injiziert. An der Spitze der Uvula ein ganz zarter, grauer Belag.

13. Januar. Temperatur subfebril. Atmung schnarchend. Nase stärker fließend, an den Lippen zahlreiche blutige Borken, der Rachen ist noch stark geschwollen, die Uvula belegt. Nasenkultur, Diphtherie positiv. 5mal 2500 A. E. Diphtherieserum.

16. Januar. Temperatur bis 39,1°. Rachen noch geschwollen, Beläge in Resten. Nase unverändert fließend. Wangenschleimhaut auf Koplik verdächtig (Stomatitis?).

18. Januar. Koplikverdacht verstärkt.

19. Januar. Temperatur 39,8°. Hinter den Ohren sowie am rechten Unterschenkel beginnendes Masernexanthem. Koplik sicher.

20. Januar. Temperatur 40,2°. Überall in lebhafter Entwicklung begriffener Masernausschlag. Coniunctivitis. Nase fließend. Rachen- und Wangenenanthem. Koplik. Links am weichen Gaumen ein gewundener Streifen typischer Scharlachnekrose.

21. Januar. Temperatur 39,1°. Elender Gesamtzustand. Bleiche Zyanose. Starke Dyspnoe. Zunahme der angulären Drüsenschwellung. Nekrosebelag am weichen Gaumen dicker, etwas vortretend, an einer Stelle bereits lochförmiger Zerfall.

Über der Lunge rechts hinten bis weit hinauf Schallkürzung, Atmungsgeräusch leise infolge erschwerten Einströmens der Luft.

Exitus letalis.

Aus dem Autopsiebefund: Kachexie. In der Mitte des Zungengrundes, in den Sinus piriformes und an der Hinterfläche der Epiglottis flache, zum Teil konfluierende Geschwürsbildungen von einem überhängenden Schleimhautsaum umschlossen. Kehlkopf frei. Die Tonsillen entzündlich geschwollen, ebenso die angulären Lymphdrüsen.

Chronische Bronchitis und Bronchiektasien in beiden Unterlappen, hier auch, besonders rechts, bis haselnußgroße Anschoppungsherde. Interstitielles Emphysem.

Degeneration der parenchymatösen Organe.

Hyperämie und Ödem des Gehirns.

In diesem Falle lag ein von Haus aus nicht leichter Scharlach vor, der im weiteren Verlaufe zu Rachennekrosen führte und so schwereren Charakter annahm. Auffallend ist, daß das Kind sofort bei der Aufnahme masernverdächtig war, auch koplikähnliche Flecken der Wangenschleimhaut darbot, sichere Masern aber erst 15 Tage nachher festgestellt werden konnten. Da gleichzeitig eine Stomatitis vorlag, ist anzunehmen, daß die ersten koplikverdächtigen Flecke doch keine Koplik gewesen waren, trotzdem auch Coniunctivitis und Schnupfen als weitere masernverdächtige Erscheinungen bestanden hatten. Wegen dieses schweren Masernverdachtes mußte das Kind natürlich auf einen Pavillon gebracht werden, wo bereits Masern waren. Damit war Gelegenheit zur Infektion mit solchen gegeben, und es ist somit sehr gut möglich, daß die am 19. Januar sichergestellten Masern erst im Spital erworben worden waren. Zwei Tage später starb das Kind. Es ist folglich einzuräumen, daß dabei den Masern eine wesentliche Rolle zukam, wenn man auch nicht sagen darf, daß die Masern allein den Tod nach sich gezogen haben.

Fall 2. L., Magdalena, 4 J., aufgenommen am 5. Januar 1930.

Aus der Anamnese: Einziges Kind. Bisher gesund. Am 4. Januar Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen. Ausschlag nicht bemerkt. Im Hause ein Scharlachfall.

Aus dem Status praesens: Temperatur 37,2°. Kein Exanthem zu sehen. Schöne Himbeerzunge, lebhafte Rachenröte und -schwellung. Rachenenanthem. Auf den Tonsillen streifige Diphtheroide. Für Scharlach typische anguläre Drüsenschwellungen. Intern negativer Befund.

17. Januar. Temperatur 39,5°. Kolorit zeitweise auffallend blaß. Geringe Dyspnoe. Rechts hinten sowie in der Axilla deutlich kürzerer Perkussionsschall. Diffuse Bronchitis, nirgends Bronchialatmen.

18. Januar. Temperatur 38,5°. Dyspnoe gesteigert. Rechts hinten unten intensive Dämpfung. Atmungsgeräusch fast bronchial, feinblasiges Rasseln und Reiben. Auch in der rechten Axilla und rechts vorne intensive Dämpfung und dichtes, feinblasiges Rasseln. Die Probepunktion ergibt seröses Exsudat. Digitalis.

19. Januar. Temperatur 38,5°. Das Kind ist müde, die Dyspnoe noch gesteigert, das Kolorit zyanotich. Am Stamm anscheinend ein frisches Scharlachexanthem.

Die ganze rechte Thoraxseite bis weit nach vorne gedämpft. Atmungsgeräusch rechts hinten nicht ausgesprochen bronchial. Über beiden Lungen dichtes, feinblasiges, klingendes Rasseln und Reiben.

21. Januar. Temperatur 38,5°. Allgemeinzustand und Lungenbefund andauernd schwer. Die Probepunktion in der rechten Axilla ergibt klares, seröses Exsudat.

Von einem Exanthem jetzt nichts mehr zu sehen.

23. Januar. Temperatur 38,1°. Dyspnoe unverändert, Stimme heiser, ebenso der bisher lockere Husten. Kolorit blaß-zyanotisch. Zeitweise das Geräusch einer flottierenden Kruppmembran zu hören. Kräftezustand gut.

Eine Phlegmone, ausgehend von der letzten Probepunktion.

Rechts hinten von der Spina des Schulterblattes abwärts ausgesprochenes Bronchialatmen. Sonst annähernd gleich schwerer Lungenbefund.

Rachen gerötet. An der rechten hinteren Arkade sowie an der hinteren Rachenwand reichliche, dichtstehende Beläge. Rachenausstrich und Kultur Diphtherie negativ. Trotzdem 20mal 2500 A.E.-Diphtherieserum.

24. Januar. Temperatur 38,5°. Gesamteindruck nicht schlechter. Dyspnoe noch immer beträchtlich. Ausdehnung der Phlegmone über den ganzen Rücken bis über die Kreuzbeingegend.

Rachen gerötet. Die Beläge kleiner.

Lungenbefund unverändert.

25. Januar. Temperatur 38,9°. Nun deutliche, wenn auch geringe Kehlkopfstenose. Schwerer Allgemeineindruck.

Typische Diphtheriebeläge über linsengroß auf der rechten Tonsille.

26. Januar. Exitus letalis.

Aus dem Leichenöffnungsbefund: Diphtherische Entzündung der Hinterwand des weichen Gaumens, des Zungengrundes, des Rachens. Kruppöse Entzündung des Kehlkopfes auf die Stimmbänder beschränkt. Fibröse Oesophagitis (im Ausstrich reichlich Soor und Pseudodiphtheriebazillen).

Die Halslymphdrüsen geschwollen und gerötet.

Diffuse eitrige Bronchitis und Peribronchitis in beiden Unterlappen mit leichter Ektasie des Bronchialbaumes. Peribronchioläre Herdpneumonien. Sero-fibrinöse Pleuritis über beiden Unterlappen.

Chronische Tuberkulose des rechten Oberlappens mit einer kleinapfelgroßen alten Zerfallshöhle vorne unten; ulzeröse tuberkulöse Bronchitis; kleinkämmeriger Zerfall und tuberkulöse karnifizierende Lungenentzündung hinten im rechten Oberlappen. Verkäsende Tuberkulose der rechten Lungenpfortedrüsen. Subchronische ulzeröse Darmtuberkulose im Bereiche des unteren Krummdarmes.

Fettige Entartung des Herzfleisches, der Leber und Nieren. Milzschwellung mit Hervortreten der Follikel auf der Schnittfläche.

Zellgewebsphlegmone in der Haut der rechten Rückenhälfte.

In diesem Falle ist es wohl ziemlich sicher, daß dem Scharlach an dem Tod eine nur untergeordnete Rolle zukommt. Der Scharlach war leicht, ohne Exanthem, nichtsdestoweniger sicherstehend. 14 Tage nach der Aufnahme trat ein Exanthem auf, das fast mit Sicherheit als frisches Scharlachexanthem anzusprechen war. Auch dieses Ereignis war bloß von nebensächlicher Bedeutung. Den Tod des übrigens schwer tuberkulosekranken Kindes führte wohl die akute Lungenentzündung herbei, die wir damals als Grippepneumonie anzusehen geneigt waren.

Fall 3. W. Georg, 5 J., aufgenommen am 13. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Einziges Kind. Vor einem Jahre aktiv gegen Diphtherie immunisiert. Am 4. Oktober unter Fieber mit Hals- und Schluckschmerzen erkrankt, kein Exanthem. Seit 10. Oktober ein fleckiges Exanthem am Gesäß, an den Händen und an den Füßen.

Aus dem Status praesens: Temperatur 39,1°. Unzweifelhafter Scharlach mit einem sehr stark entwickelten typischen Scharlachspätexanthem. Atmung schnarchend erschwert, Nase stark eitrig fließend. Himbeerzunge. Ausgedehnte Nekrosen auf beiden Tonsillen und besonders auf der Uvula.

Beträchtliche anguläre Drüsenschwellung, geringere zervikale.

100 ccm Scarlastreptoserin i. m.

13. Oktober abends. Temperatur 39,4°. Wegen Unruhe Morphium.

16. Oktober. Temperatur 40,4°. Das Spätexanthem auf den unteren Extremitäten stark abgeblaßt, auf den oberen noch gut sichtbar. Gesamteindruck nicht wesentlich verschlechtert. Stimme anginös. Die Nekrosen nicht weiter fortgeschritten.

19. Oktober. Temperatur 39,2°. Geringe Schwellung der Hand- und Fingergelenke. Die Nekrosen in Reinigung begriffen. Drüsenschwellungen unverändert.

20. Oktober. Gesamteindruck gebessert. Temperatur noch bis 39°.

21. Oktober. Temperatur 39,9°. Motorische Unruhe, Nahrungszufuhr schwieriger. Nase wieder stärker fließend. Stimme leicht heiser. Dunsung des Gesichtes und der Lider. Stärkere Schwellung der Hand- und Fingergelenke, deutliche auch der Knie- und Sprunggelenke. Rechtes Ohr druckempfindlich. Rachen zwar mehr gereinigt, aber mehr geschwollen.

22. Oktober. Heiserkeit der Stimme stärker. Spätexanthem überall in Resten noch erkennbar. Gelenkschwellungen im Rückgang.

Abends. Temperatur bis 39,9°. Heiserkeit gesteigert. Atmung angestrengt und beschleunigt. Trachealrasseln.

Über den Lungen grobes, feuchtes Rasseln, erschwertes Einströmen der Luft rechts hinten.

40mal 1000 A.E.-Rinderserum.

Bald nachher wird auf Oberarmen und Oberschenkeln ein großpapulöses Serumexanthem beobachtet.



23. Oktober 3 Uhr früh. Temperatur 35,6°. Blasse Zyanose, Stöhnen, Trachealrasseln. Extremitäten kühl. Puls kaum tastbar. Senfbäder. Aether camph., Adrenalin.

4 Uhr. Hochgradige, ängstliche Unruhe. Puls nicht tastbar. Kardiazol. Koffein.

4 Uhr 45 Minuten. Augen zeitweise in starrer Konvergenz, krampfartige Drehbewegungen des Kopfes. Schweißausbruch. Zeitweise reagiert das Kind auf Anruf, meist aber ist es benommen. Der Puls ist jetzt wieder tastbar, jedoch von geringer Spannung.

5 Uhr 20 Minuten. Plötzlich wieder Kollaps. Exitus letalis.

Aus dem Obduktionsbefund: Hirnödem.

Die Tonsillen zerklüftet. Dicht unter den Stimmbändern kruppöse Auflagerungen (Ausstrich negativ). Die Lungen blutreich.

Fettige Degeneration des Herzfleisches, der Leber und der Nieren.

Septischer Milztumor.

Im linken Kniegelenk auffallend trüber, gelblicher Schleim. Die Synovia gerötet (im Ausstrich zahlreiche polymorphkernige Leukozyten).

Dieses Kind bot bei der Aufnahme einen sehr schweren Scharlach dar, der von Scarlastreptoserin nicht oder höchstens nur ganz vorübergehend beeinflußt wurde. Nach einer wegen Kruppverdachtes am 10. Tag nach der Pferdeseruminjektion (Scarlatreptoserin) mit Rinderserum vorgenommenen Diphtherieantitoxininjektion verfällt das Kind in anaphylaktischen Schock, in dem es trotz größter Bemühungen stirbt.

Es ist natürlich ganz unmöglich, zu sagen, ob das Kind ohne dieses Schocks nicht auch gestorben wäre. Bei dem schweren Krankheitsbilde hielten wir es für sehr wahrscheinlich. Gerade die Schwere der Scharlacherkrankung drängte uns dazu, die Seruminjektion mit Rinderserum wegen der Stenose überhaupt vorzunehmen, da wir bei dem Kinde keine Widerstandskraft mehr voraussetzen durften. Lehrreich ist dieser traurige Fall besonders deshalb, da er wieder die bekannte Tatsache zeigt, daß auch bei Reinjektion mit andersartigem Serum schwerste Anaphylaxie auftreten kann. Manche Autoren glauben allerdings, daß Rinderserum an sich schon ohne vorhergegangene Serumverabreichung so schwere Schockwirkungen nach sich ziehen kann. Wir sahen dies, obgleich wir viel mit Rinderserum arbeiteten, nie.

Fall 4. B., Grete, 3¾ J., aufgenommen am 19. November 1929.

Aus der Anamnese: Einziges Kind. Bisher angeblich immer gesund. Seit 18. November Kopf- und Halsschmerzen, Fieber. Heute morgens Ausschlag.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,3°. Unzweifelhafter Scharlach, das Exanthem namentlich am Stamm und an den Innenseiten der Oberarme zu sehen. Zunge grau belegt, Rachen geschwollen, auf den Tonsillen sehr

reichliche, dichtstehende, etwa hanfkorngroße, lockere, milchweiße Beläge. Mäßige anguläre Drüsenschwellungen.

10 ccm konz. Dick-Dochez-Serum i. m.

21. November. Afebril. Exanthem abgeblaßt.

27. November. Temperatur 38°. Serumurtikaria. Anguläre Drüsen beiderseits. Rachen rechts vorgewölbt.

29. November. Subfebril. Schwellung des linken Hand- und rechten Sprunggelenkes. Am inneren Knöchel des rechten Fußes, angedeutet auch des linken, verwaschene, zarte, große flächenhafte Suggillationen.

2. Dezember. Afebril. Die Hämorrhagien in der Knöchelgegend verblaßt.

8. Dezember. Temperatur bis 38,5°. Stärkere Drüsenschwellung angulär. Auf der gleichen Seite ist der Rachen vorgewölbt.

12. Dezember. Typische Scharlachschuppung an den Händen.

18. Dezember. Varizellen.

30. Dezember. Temperatur 39°. Mächtige, frische Drüsenschwellung links.

1. Januar 1930. Temperatur 39°. Die Drüsenschwellung hat weiter zugenommen, die Haut über ihr ist gerötet. — Gesicht gedunsen. Harn dunkelhämorrhagisch, Alb. positiv.

4. Januar. Temperatur 38,6°. Abszedierung des Drüsentumors links. — Coniunctivitis. Exanthem, Koplik.

6. Januar. Temperatur 38,8°. Beginnendes Masernexanthem. Pertussis.

9. Januar. Von dem Drüsenabszeß ausgehend Ödem bis submental nach vorn.

10. Januar. Subfebril. Masernexanthem bereits zu Pigmentflecken verblassend. Otorrhöe rechts. Inzision des Drüsenabszesses.

17. Januar. Afebril. Aussehen frischer. Hustenanfälle zahlreich und schwer. Ohrenfluß nun auch links. Harn licht, Alb. nach *Eßbach* $^1/_8\,^0/_{00}$. Inzisionswunde klaffend, Granulationen schlaff.

21. Januar. Subfebril. Über der Lunge links hinten bis weit hinauf etwas höherer Perkussionsschall. Hier dichtes, feinblasiges Rasseln nach Pertussisart. Digitalis.

26. Januar. Temperatur 38°. Dyspnoe. Kolorit zyanotisch. Hustenanfälle an Zahl und Heftigkeit gesteigert. Harn licht, eiweißfrei. Über den Lungen links hinten unten Dämpfung, Atmungsgeräusch etwas leiser als rechts.

29. Januar. Bei annähernd gleichgebliebenem Allgemeinzustand während eines Hustenanfalles Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen, Benommenheit. Exitus letalis nach kurzer Krampfdauer.

Aus dem Leicheneröffnungsbefund: Lunge gebläht, chronische, teils eitrige Bronchitis und Peribronchitis in beiden Unterlappen; geringgradig auch in den anderen Lungenteilen. Bronchiektasien im linken Unterlappen.

Fettige und parenchymatöse Degeneration des Herzfleisches, Hypertrophie des rechten Ventrikels und Dilatation der linken Herzhöhle.

Stauung und Verfettung in der Leber.

Vergrößerung der Milz mit Hyperplasie der Follikel.

Glomerulonephritis.

Hydrocephalus externus und internus. Hirnödem.

Auch in diesem Falle ist der Scharlach nicht als „Todesursache“ anzusprechen, sondern die hinzugekommenen Masern



und Pertussis. Der Tod erfolgte während eines Anfalles von Pertussiseklampsie.

Fall 5. P., Karoline, 13 J., aufgenommen am 12. Dezember 1929.

Aus der Anamnese: Einziges Kind. Seit heute mit Fieber und Ausschlag erkrankt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,6°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem am Stamm nur streckenweise zu sehen, noch gut entwickelt an den oberen Extremitäten. Rachen gerötet, schöne Himbeerzunge. Mäßige Drüsenschwellung beiderseits angulär.

25 ccm Scarlastreptoserin i. m.

15. Dezember. Afebril. Exanthem abgeblaßt.

23. Dezember. Subfebril. Typische Rheumatoide beider Hand- und Ellbogengelenke.

25. Dezember. Typische asymmetrische Schwellung des Rachens.

30. Dezember. Temperatur 39,6°. Dyspnoe. Kolorit blaß-zyanotisch. Drüsenschwellung rechts angulär mäßigen Grades. Rechts hinten bis zur Scapula und in der rechten Axilla Dämpfung. Hier Reiben und halbkonsonierendes Rasseln. Dieses auch über der übrigen Lunge beiderseits zu hören.

Abends. Temperatur 39,9°. Ohne daß der Zustand sich vorher wesentlich verschlechtert hätte, Kollaps und Exitus letalis.

Aus dem Leichenöffnungsbefund: Serofibrinöse Pleuritis beiderseits. Lungenödem. Zahlreiche, zusammenfließende Anschoppungsherde in allen Lungenlappen.

Ausweitung der Herzhöhlen. Verdickung der Herzinnenhaut beider Kammern und im linken Vorhof.

Fettige Entartung und Stauung der Leber und Nieren.

Die Milz geschwollen, weich blaßrot.

Blutüberfüllung des Gehirns.

Im Gefolge eines als schwer zu bezeichnenden Scharlachs erkrankte das Kind plötzlich am 19. Tag nach Scharlachbeginn an einer schweren exsudativen Pleuritis und stirbt noch am selben Tage in einem Kollaps. Dieses Ereignis dürfte wohl als eine Scharlachkomplikation aufzufassen sein.

Zur Erhärtung des oben über die *Temperaturverhältnisse* Gesagten seien einige Krankengeschichten von gespritzten und ohne Serum belassenen Fällen angeführt.

Fall 1. L., Gertrude, 7 J., aufgenommen am 19. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Am 17. Oktober mit Halsschmerzen und Fieber erkrankt. Heute trat ein Ausschlag auf.

Aus dem Status praesens: Unzweifelhafter Scharlach. Typische Fazies. Atmung schnüffelnd. Nase serös fließend. An Stamm und Extremitäten in Blüte stehendes Scharlachexanthem. Rachenexanthem. Himbeerzunge. Mäßige anguläre Drüsenschwellung.

20 ccm Moser-Dick-Serum i. m.

Temperatur bei der Seruminjektion 38,3°, zwei Stunden später 38,6°, nach weiteren zwei Stunden erreichte die Temperatur ihr Maximum mit 39,2°;



zwei Stunden später ist sie gesunken auf 38° und wieder zwei Stunden später auf 37°. Von da ab normale Temperaturwerte.

21. Oktober. Exanthem abgeblaßt.

23. November. Geheilt entlassen.

Wir sehen in diesem Falle den von mir als typisch beschriebenen Temperaturanstieg vor dem endgültigen Abfall bei serumbehandelten Kindern. Das gleiche zeigt der nächste Fall.

Fall 2. L., Kurt, 9½ J., aufgenommen am 24. Januar 1930.

Aus dem Status praesens: Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem überall in Blüte stehend. Zunge grau belegt, Rachen lebhaft injiziert, große Diphtheroide auf beiden Tonsillen.

20 ccm Dick-Dochez-Serum i. m.

Temperatur zur Zeit der Seruminjektion 38°. In den nächsten sechs Stunden Anstieg auf 39,1°, nach weiteren acht Stunden Temperaturabfall auf subfebrile Werte, auf welcher Höhe sie zwei Tage lang verbleibt.

27. Januar. Subfebril. Exanthem abgeblaßt.

4. Februar. Typische Schwellung des Rachens.

5. Februar. Urtikaria.

8. Februar. Schuppung.

2. März. Geheilt entlassen.

Fall 3. P., Franz, 3 J., aufgenommen am 15. Oktober 1929.

Aus dem Status praesens: Überall in Blüte stehendes Scharlachexanthem. Rachen gerötet und geschwollen, Enanthem. Beiderseits beträchtliche anguläre Drüsenschwellung. — Kein Serum.

Temperatur 39,5°. Die weiteren zweistündlichen Messungen ergaben: 39,4, 39,2 39, 37,9°; von da ab subfebril.

16. Oktober. Afebril.

20. Oktober. Exanthem abgeblaßt.

7. November. Linksseitiger Ohrenfluß.

8. November. Schuppung.

4. Dezember Geheilt entlassen.

Der Temperaturverlauf dieses Falles ist ein Beispiel dafür, daß auch ohne Serumbehandlung das Fieber in wenigen Stunden („kritisch") absinken kann. Hätte dieser Scharlachkranke Serum bekommen, so würde fast niemand zögern, den Temperaturabfall von 39,5 auf 37,9° innerhalb 8 Stunden dem Serum zuzuschreiben.

Nun einige kurze Auszüge aus Krankengeschichten von Kindern, deren Scharlach durch eine Nephritis kompliziert war, die irgendeine ungewöhnliche Erscheinung darbot.

Fall 4. K., Erika, 3½ J., aufgenommen am 8. Dezember 1929.

Aus der Anamnese: Am 3. November erkrankt unter Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Erst heute wird ein Ausschlag bemerkt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 39,1°. Stimme anginös. Nase stark schleimig fließend. Atmung schnarchend. Scharlachexanthem am Stamm anscheinend nicht mehr frisch. Rachen stark gerötet und geschwollen,

Enanthem. Ein ausgedehntes Diphtheroid auf der rechten Tonsille, kleinere auch auf der linken. Beträchtliche Drüsenschwellung beiderseits angulär.

Kein Serum.

14. November. Temperatur 37,7°. Harn stark hämorrhagisch, spärlich (300 ccm). Alb. stark positiv. Eßbach 2‰. Im Sediment zahlreiche Erythrozyten, Epithelien und Leukozyten.

21. November. Temperatur 38°. Typische Rachenschwellung. Beiderseits anguläre Drüsenschwellungen. Harn wohl weniger, aber noch immer deutlich blutig. Alb. schwach positiv. Scharlachschuppung.

29. November. Ohrenfluß links. Seit 24. November eiweißfrei.

20. Dezember. Varizellen.

30. Dezember. Geheilt entlassen.

Wie *Pospischill* in seiner Monographie des „Zweiten Krankseins" im Scharlach festgestellt hat, ist das Eintreten einer Nephritis vorwiegend ein Ereignis der dritten oder vierten Krankheitswoche. Als frühesten Beginn seiner Beobachtung gab *Pospischill* damals den zweiten und vierten Tag an, betonte aber die große Seltenheit dieses Vorkommnisses der „initialen Hämaturie". Aus diesem Grunde führte ich den Fall an, bei dem die Nephritis in der ersten Woche der Scharlacherkrankung auftrat. Nun ist ja der Beginn des Scharlachs bei unserem Kinde nicht sicher festzustellen, immerhin fällt die Nephritis, selbst wenn wir als Scharlachbeginn den 3. November annehmen, auf den 12. Tag, also noch sehr früh.

Diesem frühen Beginn gegenüber seien drei Fälle angeführt, bei denen die Nephritis besonders spät in Erscheinung trat.

Fall 5. F., Karl, 4 J., aufgenommen am 14. Februar 1930.

Aus der Anamnese: Am 21. Dezember 1929 erkrankte das Kind an Scharlach, mit dem es bei uns vom 23. Dezember 1929 bis 26. Januar 1930 in Behandlung gestanden hatte. Am 13. Februar fällt der Mutter die rote Farbe des Urins auf.

Aus dem Status praesens: Afebril. Keine Dunsung. Rachen gerötet. Geringe Drüsen beiderseits angulär. Beiderseits Ohrenfluß.

Harn braunrot. Alb. stark positiv. Im Sediment neben Leukozyten und Epithelien feingranulierte Zylinder und reichlich Erythrozyten.

13. April. Blutgehalt des Harns noch hoch, Eiweiß stark positiv. Auf Drängen der Eltern gegen Revers entlassen.

Vermutlicher Nephritisbeginn Mitte der achten Woche.

Fall 6. H., Karl, 2½ J., aufgenommen am 26. Oktober 1929.

Das Kind lag auf einer chirurgischen Abteilung wegen einer Phlegmone des Kinnes, erkrankte nach drei Tagen an Scharlach und wurde deshalb uns überstellt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 37,6°. Unzweifelhafter Scharlach. Typische Fazies. An Stamm und Extremitäten schön entwickeltes Scharlachexanthem. Rachenenanthem und -schwellung. Keine Drüsen. Phlegmone über dem Kinn.

10 ccm konz. Dick-Dochez-Serum i. m.

8. Oktober. Afebril. Spontanperforation der Kinnphlegmone.

22. November. Subfebril. Mächtige Drüsenschwellung links zervikal.

4. Dezember. Masern.

18. Dezember. Ohrenfluß rechts.

23. Dezember Afebril. Hämorrhagische Nephritis. Keine Dunsung. Im Sediment massenhaft Erythrozyten. Alb. positiv.

24. Dezember. Dunsung des Gesichts. Harn stärker blutig.

13. Januar 1930. Harn blut- und eiweißfrei.

15. Februar. Geheilt entlassen.

Die Nephritis trat hier am 58. Erkrankungstag an Scharlach auf, also in der 9. Woche und damit auffallend spät. Wertvoll ist dieser Fall vor allem deshalb, weil wir mit Sicherheit den Beginn des Scharlachs (im Krankenhaus beobachtet) feststellen können; außerdem aber auch deshalb, weil das Kind bis zum Ausbruch der Nephritis auf unserer Abteilung lag, wo von uns täglich der Harn auf Eiweiß untersucht worden war. Die Nephritis konnte daher sofort bei ihrem Auftreten festgestellt werden.

Ich habe diese beiden Fälle von auffallend spät einsetzender Nephritis vor allem aus dem Grunde angeführt, weil sich derartige Vorkommnisse in den letzten 1—2 Jahren des öfteren wiederholten. Die gleiche Beobachtung wurde auch schon von anderer Seite gemacht.

Seit einigen Jahren sehen wir die mit starken Ödemen einhergehenden Formen der Nephritis wesentlich seltener als früher. Ich kann mich aber nicht erinnern, damals, selbst bei sehr stark ausgeprägten Ödemen, von den Kindern Klagen über heftigere Schmerzen gehört zu haben. In dieser Hinsicht ist der folgende Fall eine Ausnahme. Zudem waren die Ödeme — und auch das ist nicht ganz gewöhnlich — mehrere Tage vor irgendwelchen anderen Nephritiszeichen vorhanden gewesen.

Fall 7. T., Johann, 6 J., aufgenommen am 27. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Vor einer Woche kam ein Geschwister nach Scharlach aus dem Spitale nach Hause. Am 26. Oktober Halsschmerzen. Heute früh wurde der Ausschlag bemerkt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,1°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem auf dem Stamm in voller Blüte. Rachen gerötet und geschwollen. Geringe Drüsenschwellung beiderseits angulär.

25 ccm Scarlastreptoserin i. m.

30. Oktober. Seit 28. afebril. Exanthem jetzt geschwunden.

13. November. Typische Schuppung.

2. Dezember. Temperatur 38,1°. Klagen über Schmerzen im linken Mittelfuß. Dieser Fußrücken deutlich geschwollen. Keine Schmerzäußerung bei aktiver Bewegung der Fußgelenke. Harn: Alb. negativ.



3. Dezember. Subfebril. Nun auch über dem rechten Fußrücken ein stark ausgebildetes, teigiges, bei Druck schmerzendes Ödem. Das gleiche über dem linken Handrücken. Alle Gelenke frei beweglich ohne Schmerzäußerung. Cor.: o. B. Harn: negativ.

7. Dezember. Temperatur 39,2°. Deutliche Dunsung des Gesichts, die sonstigen Ödeme etwas geringer. Einmal Erbrechen. Atmung schnarchend. Links angulär mäßige Drüsenschwellung. Harn: Alb. stark positiv. Im Sediment keine Erythrozyten.

8. Dezember. Temperatur 39,3°. Zunahme der Dunsung und Ödeme. Harnmenge vermindert. Mehrmaliges Erbrechen. Harn schon makroskopisch blutig, Alb. positiv, nach Eßbach 1‰. Im Harnsediment reichlich Erythrozyten.

12. Dezember. Subfebril. Dunsung und Ödeme geringer. Eßbach ¼‰. Harn noch deutlich blutig.

23. Dezember. Afebril. Keine Ödeme mehr. Harn: Alb. negativ. Im Sediment keine Erythrozyten nachweisbar.

23. Januar 1930. Geheilt entlassen.

Von seiner heimkehrenden Schwester infiziert, erkrankt der 6 Jahre alte Knabe an Scharlach leichteren Grades und wird mit 25 ccm Scarlastreptoserin behandelt. Anfangs der 6. Woche treten schmerzhafte Ödeme auf, eine Woche später wird die Nephritis auch durch den Harnbefund bestätigt. Nach einer Dauer von 3 Wochen verschwinden die Erscheinungen der Nephritis.

In differenzialdiagnostische Erwägung sind Scharlachrheumatoide zu stellen. Sie sind — abgesehen davon, daß sie in der 6. Woche kaum vorkommen — auszuschließen, da weder aktive noch passive Bewegung der Gelenke Schmerzen auslöste, der krankhafte Vorgang somit sich sicher nicht in den Gelenken abspielte. Die für uns zunächst rätselhaft gewesenen schmerzhaften Ödeme fanden nach einwöchigem Bestande ihre Erklärung als erste Anzeichen einer Nephritis.

Zum Schlusse in aller Kürze einige Fälle mit bemerkenswerten Ereignissen verschiedener Art.

Fall 8. G., Franz, 8 J., aufgenommen am 8. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Am 6. Oktober Fieber, Angina. Am 7. Oktober Temperatur 39°, Scharlachausschlag.

Aus dem Status praesens: Temperatur 39,7°. Unzweifelhafter Scharlach. Der Ausschlag überall in Blüte. Himbeerzunge. Rachen gerötet und geschwollen, linsengroße Diphtheroide auf beiden Tonsillen. Links anguläre Drüsenschwellung.

Bei der Aufnahme 10 ccm des konz. Scarlastreptoserins, Wiederholung der gleichen Dosis sechs Stunden später.

11. Oktober. Afebril. Exanthem geschwunden.

13. Oktober. Temperatur 38°. Rachen gerötet. Drüsenschwellung beiderseits.



22. Oktober. Dauernd Temperatur um 38°, heute 39,5°. Schwellungen der Fingergelenke beider Hände und des rechten Handgelenkes. Passive Bewegungen dieser rufen heftige Schmerzäußerungen hervor.

23. Oktober. Temperatur zwischen 39,5 und 38,2°. Kolorit subikterisch. Schmerzhafter Gesichtsausdruck. Etwas verfallen. Nahrungsaufnahme (Flüssigkeiten) gut.

Rachen gerötet, Drüsen noch immer geschwollen. Nun auch das linke Hand-, beide Sprung- und einige Zehengelenke schmerzhaft und geschwollen.

25. Oktober. Temperatur zwischen 39,2 und 37°. Seit gestern Rückgang der Gelenkschwellungen, das Kind ist schmerzfrei.

28. Oktober. Noch immer febril bis 38,8°. Neuerdings Gelenkschmerzen. Harn hochgestellt, Urobilinogen stark vermehrt. Scharlachschuppung. Zunahme der Drüsenschwellung links. Frische Schwellung des linken Handgelenkes und der gleichseitigen Fingergelenke.

29. Oktober. Temperatur 38°. Subikterus verstärkt. Acholischer Stuhl. Gelenke unverändert.

2. November. Temperatur noch bis 38,4°. Otitis med. sin. Gelenke frei.

4. November. Temperatur 38,9°. Linkes Ohr fließend.

15. November. Noch subfebril. Gelenke frei. Gegen Revers entlassen.

Fall 9. F., Elisabeth, 7 J., aufgenommen am 10. November 1929.

Aus der Anamnese: Am 9. November. Temperatur 39°, Erbrechen, Halsschmerzen. Heute Ausschlag.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,7°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem auf der oberen Körperhälfte in Blüte. Himbeerzunge. Rachen akut geschwollen, Isthmus faucium spaltförmig verengt durch die mächtig vergrößerten Tonsillen, wodurch auch die Uvula nach hinten gedrängt wird.

25 ccm Scarlastreptoserin i. m.

13. November. Afebril. Exanthem geschwunden.

18. November. Subfebril. Rachen frisch akut geschwollen. Drüsenschwellung beiderseits.

24. November. Temperatur 39,3°. Beide Hand- und Sprunggelenke schmerzhaft, die ersteren geschwollen.

25. November. Temperatur bis 39,6°. Geringe Schwellung des linken Handgelenkes, mächtige des rechten. Der rechte Handrücken stark ödematös. Beträchtliche Schwellung beider Sprunggelenke. Ödem beider Fußrücken. Große Schmerzhaftigkeit aller dieser Gelenke.

26. November. Temperatur 38,2°. Gesicht spitz und verfallen. Die Schwellung des rechten Handgelenkes zurückgegangen, die der Sprunggelenke unverändert. Schmerzen in der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule.

27. November. Afebril. Nur mehr geringe Schwellung beider Handgelenke.

29. November. Aussehen frisch. Gelenke frei. Scharlachschuppung.

24. Dezember. Geheilt entlassen.

In beiden Fällen (sowohl in Fall 8, als auch 9), die beide mit Scarlastreptoserin behandelt worden waren, ist auffällig das späte Einsetzen der als Scharlachkomplikationen wohlbekannten Rheumatoide am 17. bzw. am 16. Tage nach Scharlachbeginn. *Zischinsky* wird in nächster Zeit ausführlich über



die Gelenkerkrankungen im Scharlach berichten, so daß ich mich hier bloß auf die Erwähnung dieser beiden Fälle beschränken kann. Das typische Scharlachrheumatoid fällt hauptsächlich in die erste Scharlachwoche. Gelenkschwellungen in der dritten sind meist pyämischer Natur. Der weitere Verlauf läßt uns hier eine solche ablehnen. In unseren beiden Fällen käme differentialdiagnostisch auch noch die Möglichkeit einer Gelenkbeteiligung im Rahmen der Serumkrankheit in Betracht. Sie können wir ausschließen, da keines dieser Kinder irgendeine andere auf eine Serumkrankheit zu beziehende Erscheinung darbot, vor allem kein Serumexanthem.

Fall 10. K., Franziska, 6 J., aufgenommen am 12. Januar 1930.

Aus der Anamnese: Seit heute Fieber, Halsschmerzen und Ausschlag.

Aus dem Status praesens: Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem auf Stamm und oberen Extremitäten stark entwickelt. Rachenenanthem und -schwellung.

Kein Serum.

17. Januar. Noch subfebril. Exanthem abgeblaßt.

20. Januar. Afebril. Etwas rauher Husten bei negativem Lungenbefund.

24. Januar. Seit gestern subfebril, jetzt 38,4°. Conjunctivitis, Gaumenenanthem, Koplik.

27. Januar. Temperatur 39,5°. Masernexanthem.

30. Januar. Temperatur 38,8°. Exanthem abgeblaßt. Typische Scharlachschuppung.

31. Januar. Temperatur 38,8°. Starke Dyspnoe, Nasenflügelatmen. Husten klingend. Schmerzen in beiden Knien bei objektiv negativem Befund. Links hinten unten bei leicht gedämpftem Perkussionsschall kleinblasiges, klingendes Rasseln nach Pertussisart.

2. Februar. Temperatur 39,5—37,5°. Pigmentflecke nach Masern. Rechtes Knie stark schmerzhaft, geschwollen, seine Konturen verstrichen, Ballotement der Patella.

5. Februar. Temperatur 39,2°. Zunahme der Schwellung des rechten Knies, auch das linke etwas geschwollen. Beträchtliche schmerzhafte Schwellung des linken Handgelenkes.

7. Februar. Subfebril. Schmerzen etwas geringer, noch deutliche Schwellung des linken Handgelenkes. Lungenbefund verschlossen.

10. Februar. Afebril. Beschwerdefrei, auch pulmonal negativer Befund.

20. Februar. Varizellen.

26. Februar. Fieberfrei. Über dem Rücken ein, sogar noch auf einige Entfernung deutlich wahrnehmbares, musikalisches, melancholisch-singendes, systolisches Herzgeräusch. Dieses noch lauter über dem ganzen Herzen. Herzgrenzen normal.

11. März. Herzbefund völlig geändert. Das musikalische, auf Entfernung hörbare Geräusch geschwunden.

Der Herzstoß ist verstärkt und verbreitert, liegt etwas außerhalb der Mammillarlinie, es besteht ein deutliches präsystolisches Frémissement. Die absolute Herzdämpfung nach rechts ein wenig über den linken Sternalrand reichend, nach links etwa eine halbe Fingerbreite über die Mammillarlinie hinausragend.

Am lautesten über der Herzspitze, doch auch über den anderen Ostien ist neben dem bestehenden ersten Ton ein langgezogenes systolisches Geräusch vom Charakter des endokarditischen zu hören. Da es besonders langgezogen ist und auch ein kurzes präsystolisches Geräusch besteht. hat man den Eindruck eines „Bruit de diable".

21. März. Afebril. Der Herzstoß weniger verstärkt. Ein lautes systolisches und präsystolisches endokarditisches Geräusch mit dem Punct. max. über der Herzspitze.

28. März. Subfebril. Herzgeräusche unverändert.

30. März. Auf Drängen der Eltern gegen Revers ungeheilt entlassen.

Auch bei diesem Kinde der nichtinjizierten Kontrollreihe eine sehr spät — erst am 20. Krankheitstag — auftretende Gelenkserkrankung. Sie müssen wir entweder als verspätetes Rheumatoid oder als echte Polyarthritis auffassen. Gleichzeitig zeigt sich als Folge der kurz vorher durchgemachten Masern eine Pneumonie. Am 28. Tage nach Einsetzen der 10 Tage bestandenen Gelenkerkrankung tritt ein bis auf mehrere Zentimeter hin hörbares, allem Anschein nach akzidentelles Herzgeräusch auf. Dieses bleibt etwa 3 Wochen lang unverändert, zeigt aber dann einen ganz anderen Ausdruck. Damit geht eine Vergrößerung des Herzens einher, so daß trotz normaler — viel später erst stellen sich subfebrile Temperaturen ein — Körperwärme eine Endokarditis angenommen werden muß. Leider konnten wir das Kind nicht weiter verfolgen.

Das Kind bot also zwei besondere Ereignisse dar: die Gelenkserkrankung und die für den Scharlach bekanntlich (u. a. *Zischinsky*) ungewöhnliche Endokarditis. Ihr Auftreten läßt daher die Annahme naheliegend erscheinen, daß die vorausgegangene Gelenkerkrankung nicht ein einfach verspätetes Scharlachrheumatoid war, sondern ein echter, vom Scharlach unabhängiger Gelenksrheumatismus, der die Endokarditis nach sich zog.

Fall 11. M., Walter, 2½ J., aufgenommen am 21. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Seit 19. Oktober Fieber und Erbrechen, seit heute Ausschlag.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,8°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem überall in Blüte. Beträchtliche Lidschwellung links, Conjunctivitis, ohne Belag. Atmung schnarchend. Rachen gerötet, Himbeerzunge, auf beiden Tonsillen diphtheroide Beläge. Husten rauh, heiser. Rachenausstrich und -kultur; Diphtherie neg.

Über beiden Lungen basal viel feuchtes, mittelblasiges, nicht klingendes Rasseln.

30 ccm Scarlastreptoserin i. m.

23. Oktober. Temperatur 39,6°. Scharlachexanthem noch überall deutlich. Orbitalphlegmone mit Protusio bulbi links, Lidspalte verschlossen.

26. Oktober. Temperatur 38,5°. Exanthem abgeblaßt. Orbitalphlegmone im Rückgang, Lidspalte bereits eröffnet.

28. Oktober. Afebril, Lidschwellung kaum mehr nachweisbar.

31. Oktober. Afebril. Frische Schwellung der Lider des linken Auges in ihrem medialen Anteil.

4. November. Dakryozystitis links.

8. November. Subfebril. Die dakryozystitische Schwellung stärker. Rachen gerötet und geschwollen, beträchtliche frische Drüsenschwellungen beiderseits angulär.

11. November. Subfebril. Bildung eines dakryozystitischen Abszesses links. Zunahme der beiderseitigen Drüsenschwellungen.

13. November. Afebril. Der Abszeß ist vergrößert, die Haut darüber verdünnt. Da keinerlei Beschwerden bestehen, wird zugewartet.

15. November. Spontanperforation des dakryozystitischen Abszesses links.

16. November. Temperatur 38,2°. Ohrenfluß rechts.

18. November. Nun auch das linke Ohr stark serös fließend. Die linke Tonsille vorgewölbt.

26. November. Temperatur 38°. Paronychie am linken Mittelfinger. Rachen und Drüsen beiderseits angulär wieder stärker geschwollen.

3. Dezember. Dauernd febril. Ohren noch immer fließend. Drüsen etwa im gleichen. Gegen Revers entlassen.

Gleich bei Beginn des Scharlachs entwickelt sich bei diesem mit Scarlastreptoserin behandeltem Kinde eine Orbitalphlegmone, die sich nach einigen Tagen zurückbildet. Drei Tage später Entwicklung einer Dakryozystitis, die schließlich abszediert und nur langsam heilt.

Diese im Scharlach sehr seltene Komplikation wäre für mich noch kein Grund gewesen, sie hier mitzuteilen, wenn nicht gleichzeitig auch bei einem anderen, gleichfalls mit Scarlastreptoserin behandelten Kinde eine Orbitalphlegmone zur Beobachtung gekommen (Gesetz der Serie) und diese beiden seit Jahren unter unserem nach Tausenden zählenden Scharlachmaterial die einzigen derartigen Ereignisse gewesen wären. Die folgende Krankengeschichte gibt den zweiten Fall dieser Art wieder.

Fall 12. K., Ludwig, 12 J., aufgenommen am 27. Oktober 1929.

Aus der Anamnese: Seit 25. Oktober Fieber und Erbrechen. Ein Ausschlag wurde nicht beobachtet.

Aus dem Status praesens: Temperatur 39,5°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem auf der oberen Hälfte des Stammes sowie auf den Innenseiten der Extremitäten stark entwickelt. Zunge grau belegt, Rachen gerötet und geschwollen. Kleine Diphtheroide auf beiden Tonsillen. Drüsenschwellungen beiderseits angulär geringen Grades.

25 ccm Scarlastreptoserin i. m.

31. Oktober. Noch subfebril. Exanthem abgeblaßt.

4. November. Fieberfrei. Scharlachschuppung.

18. November. Temperatur 38,5°. Nephritis haemorrhagica. Ohrenfluß links. Rachen stärker geschwollen. Drüsenschwellungen beiderseits angulär beträchtlich.

2. Dezember. Afebril. Harn blut- und eiweißfrei.

5. Januar 1930. Geheilt entlassen.

Einige Tage nach der Entlassung schwollen die beiden Augenlider rechts an. Der Augapfel war dabei rot. Am 14. Januar mehrmals Nasenbluten. Neuerliche Aufnahme am 15. Januar.

Aus dem Status praesens: Temperatur 38,6°. Mächtige Schwellung der Lider des rechten Auges, Conjunctivitis mit stärkerer Chemosis. Protrusio bulbi.

Harn: Alb. pos. Im Sediment spärliche Erythrozyten. Eßbach nur in Spuren pos.

20. Januar. Dauernd subfebril. Die Vordrängung des rechten Auges stärker. Harn blut- und eiweißfrei.

23. Januar. Die Schwellung des rechten Oberlides stärker, am inneren Augenwinkel eine groschengroße, scharf umschriebene Vorwölbung, die bereits gelblich durchschimmert.

24. Januar. Spontanperforation, es entleert sich reichlich Eiter. Afebril. Die Schwellung ist beträchtlich zurückgegangen.

28. Januar. Afebril. Noch starke eitrige Sekretion aus der Durchbruchsstelle. Rascher Rückgang von Lidschwellung und Protrusio bulbi.

13. Februar. Dauernd afebril. Keine Eiterung mehr. Die Protrusio bulbi noch bemerkbar, ebenso das Lidödem.

19. Februar. Geheilt entlassen.

Bei diesem Knaben trat die Orbitalphlegmone in der 12. Woche nach Scharlachbeginn auf. Gleichzeitig damit kam es zu einem kurzdauernden Nachschub der bereits abgeklungen gewesenen Nephritis.

Im folgenden sei über zwei Fälle von schwerer und schwerster Diphtherie berichtet, in deren Verlauf als Hausinfektion Scharlach auftrat. Wie so oft, war auch in diesen Fällen keine ungünstige Beeinflussung der Diphtherie durch diese neue Erkrankung festzustellen, ja wir hatten geradezu den Eindruck — namentlich im ersten Falle —, daß sich mit dem Scharlach eine Wendung zum Besseren in der Diphtherie zeigte.

Fall 13. W., Marie, 7 J., aufgenommen am 8. Januar 1930.

Aus der Anamnese: Am 6. Januar Erbrechen, tags darauf Fieber und Halsschmerzen.

Aus dem Status praesens am 8. Januar vormittags: Temperatur 37,5°. Fazies einer schweren Diphtherie. Nase serös-schleimig fließend. Isthmus faucium spaltförmig verengt, auf beiden Tonsillen sowie den angrenzenden Teilen der vorderen Arkaden zusammenhängende, dick entwickelte Beläge, die sich besonders links weit nach außen und vorn erstrecken. Typischer Diphtheriefötor. Atmung schnarchend. Beträchtliche Halslymphdrüsenschwellung links, darüber etwas Ödem.

10 mal 2500 A.E.-Diphtherieheilserum i. M.

8. Januar abends: Ödem und Fötor haben zugenommen, daher
 5 mal 2500 A.E.-Diphtherieheilserum i. v. und
15 mal 2500 A.E.-Diphtherieheilserum i. m.

Eine halbe Stunde nach der intravenösen Injektion Schüttelfrost.



9. Januar. Subfebril. Beläge verdünnt, Isthmus erweitert. Fötor ex ore unspezifisch.

11. Januar. Afebril. Geruch faulenden Blutes. Rachen links noch stark geschwollen, Beläge beiderseits schmierig, dick, zusammenhängend, vielfach blutig imbibiert. Atmung noch schnarchend.

14. Januar. Temperatur 38,6° Auf den Tonsillen und vorderen Arkaden noch immer ausgedehnte Belagreste. Allgemeinzustand gut.

Scharlachexanthem am Stamm. Zunge grau belegt.

17. Januar. Scharlachexanthem abgeblaßt. Afebril.

18. Januar. Gaumensegellähmung. Das bisher ablehnend gewesene Kind wird zugänglich und munter.

26. Januar. Scharlachschuppung.

28. Januar. Das Kind ist weniger munter, hat einmal vor dem Frühstück erbrochen. Puls 144 p. m. von guten Qualitäten.

10. Februar. Gaumensegel noch immer nicht aktiv beweglich, Stimme weniger näselnd, kein Fehlschlucken mehr.

14. Februar. Stimme wieder stärker nasal; Fehlschlucken bei flüssiger Nahrung.

24. Februar. Temperatur 38,1°. Sprache stark nasal, schwer verständlich. Husten lähmungsartig. Über der Lunge links hinten unten spärliches, mittelblasiges, halbkonsonierendes Rasseln.

26. Februar. Parese des linken Mundfazialis. Gaumensegel noch immer gelähmt. Über den Lungen rechts hinten unten kleinblasiges, konsonierendes Rasseln, links hinten reichlich nicht klingendes, grobblasiges Rasseln.

6. März. Afebril. Allgemeinzustand wesentlich besser. Keine Lähmungen mehr. Über den Lungen negativer Befund.

3. April. Geheilt entlassen.

Dieses Kind, eine ausgesprochen schwere Diphtherie, erkrankt 8 Tage nach Beginn seiner Diphtherie in noch schwerkrankem Zustande und zu einer Zeit, da man noch an seinem Aufkommen zweifeln mußte, an einem verhältnismäßig leichten Scharlach. 4 Tage später, als eben der Initialkomplex des Scharlachs vorüber war, ist eine auffallende Besserung zu verzeichnen. Im weiteren Krankheitsverlaufe kommen dann noch die für Diphtherie kennzeichnenden Lähmungen und in deren Gefolge eine Pneumonie leichteren Grades. Schließlich kann das Kind nach einem dreimonatigen Spitalsaufenthalte geheilt entlassen werden.

Fall 14. F., Helene, 9 J., aufgenommen am 30. Dezember 1929.

Aus der Anamnese: Am 26. Dezember unter Fieber, Halsschmerzen und Erbrechen erkrankt.

Aus dem Status praesens: Temperatur 37,8°. Diphtheria gravior. Eine dicke, weiße Exsudatplatte, beide Tonsillen und die Uvula bedeckend und in den weichen Gaumen hineinreichend, nicht begrenzt. Deutlicher, spezifischer Diphtheriegeruch. Auffallend verhältnismäßig geringe Drüsenschwellungen im Gegensatz zu dem schweren Rachenbild.

10 mal 2500 A.E.-Diphtherieheilserum i. v.

10 mal 2500 A.E.-Diphtherieheilserum i. m.



31. Dezember. Subfebril. Typische Diphtheriefazies. Stimme stark anginös, leicht heiser. Atmung überraschend ruhig. — Die ganze rechte Gaumenhälfte und der obere Teil der Uvula sowie die linke Tonsille eingehüllt in dickes, zusammenhängendes, weißes, lockeres Exsudat. — Drüsen links gering, rechts zervikal beträchtlich; hier auch Ödem. Über den Lungen beiderseits feuchtes, mittelblasiges, nicht klingendes Rasseln zu hören. — Trommelschlägelfinger.

1. Januar 1930. Temperatur 37,3°. Beläge etwa unverändert, jedoch begrenzt. Weithindringender, jetzt unbestimmter Fötor. Drüsenschwellung nicht größer.

4. Januar. Afebril. Rachen abgeschwollen. Noch reichliche Belagreste auf Gaumen und Tonsillen. Stimme stark nasal, beim Trinken Regurgitieren der Flüssigkeit durch die Nase.

11. Januar. Temperatur 38,3°. Stimme sehr stark nasal und noch etwas heiser. Gesichtsausdruck frei, munter. Zweimaliges Erbrechen. Herzrhythmus normal.

14. Januar. Temperatur 38,6°. Auf den Tonsillen und vorderen Arkaden vermindert, täglich mehrmaliges Erbrechen. Velum und Uvula ödematös geschwollen und gerötet, ersteres rechts noch gelähmt hängend. Puls rhythmisch, 96 p. m. gegen 110—116 in den letzten Tagen.

15. Januar. Temperatur 39°. Unzweifelhafter Scharlach. Das Exanthem überall in Blüte. Rachen gerötet und geschwollen. Zunge noch belegt. Rechts angulär mäßige Drüsenschwellung.

17. Januar. Scharlachschuppung.

3. Februar. Nach dem Frühstück Erbrechen, dabei auffallende Blässe. Noch immer Gaumensegellähmung. Drüsen angulär noch geschwollen. Puls gut.

4. Februar. Arhythmie. Extrasystolie. Einmaliges Erbrechen.

8. Februar. Enteritis. Temperatur 38,1°.

11. März. Geheilt entlassen.

Auch dieses Mädchen bot eine schwere Rachendiphtherie dar und bekam 21 Tage nach Diphtheriebeginn — also schon in der Zeit der Diphtherierekonvaleszenz — einen Scharlach mittleren, eher leichten Grades. Trotzdem war keine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu bemerken. Auch die etwa 14 Tage später einsetzende kardiale Störung ging gut vorüber.

Die einfache Aufzählung der Ereignisse, wie ich sie hier gab, kann auch nicht annähernd eine richtige Vorstellung der Krankheitsbilder und ihrer Beeinflussung wiedergeben. Das Aussehen und Befinden der Kranken vor, während und nach der Scharlacherkrankung war subjektiv sehr eindrucksvoll; es müßte ein vergeblicher Versuch bleiben, wollte ich es in Worte fassen. Da wir eine günstige Beeinflussung auch schwerster Diphtherien durch Scharlach — auch schweren Scharlach — gar nicht so selten gesehen haben, hielt ich es nicht für überflüssig, über zwei solcher Fälle aus unserer Versuchszeit zu berichten.

Da viel über die großartige vorbeugende Wirkung von *Tonsillektomien* geschrieben wurde und wird, sei es mir erlaubt, unsere Erfahrungen in dieser Richtung, soweit sie mein Untersuchungsmaterial betreffen, kurz zu streifen.

Unter unseren Vergleichsfällen finden sich bei den Nichtinjizierten 33, bei den Serumbehandelten 35 Fälle, deren Gaumenmandeln früher einmal entfernt worden waren. Selbstverständlich führe ich nur solche Fälle an, bei denen beide Tonsillen radikal entfernt worden waren. Die Fälle, wo nur eine Tonsillotomie gemacht worden war, oder nur eine einseitige Tonsillektomie, Tonsillengewebe somit vorhanden war, wurden von mir ausgeschaltet und nicht berücksichtigt.

Die Serumgruppe bot 17mal (in 48,6 v. H.) Komplikationen dar, während 18 (51,4 v. H.) unkompliziert verliefen. Von der Kontrollgruppe waren 21 (63,6 v. H.) kompliziert, 12 (31,5 v. H.) unkompliziert. Das bedeutet: auf Seite der nichtgespritzten Gruppe gleiche Verhältniszahlen wie bei der nichttonsillektomierten Allgemeinheit; auf Seite der Serumreihe deutliche Unterschiede zugunsten der tonsillektomierten Kranken. Auch bei Aufteilung auf die einzelnen Serumarten zeigt sich das gleiche Ergebnis. Bei der Beurteilung dieses ist jedoch wieder — es kann nicht oft genug darauf hingewiesen werden — zu berücksichtigen, daß die kleinen Zahlen keine Verallgemeinerung gestatten. Auf keinen Fall darf aus ihnen geschlossen werden, daß die Serumanwendung bei tonsillenlosen Kranken günstigere Erfolge zeitige als bei denen, die ihre Tonsillen noch haben.

Vielfach wird behauptet, daß vor allem Drüsenschwellungen, Gelenkschädigungen und Nierenentzündungen bei Tonsillektomierten nicht oder doch kaum beobachtet würden. Leider kann ich dieser Meinung nicht beipflichten. Wir sahen unter den nur 68 tonsillektomierten Kindern 17 Drüsen-, 5 Gelenk- und 3 Nierenentzündungen. Außerdem 10 Mittelohrentzündungen, 4 retropharyngeale Schwellungen und 4 „Fieber ohne Befund". Wenn schon in dieser kleinen Gruppe derartige Komplikationen so häufig sind, kann man wohl nicht von einer vorbeugenden Wirkung der Mandelentfernung sprechen. Die auf 100 berechneten Verhältniszahlen weisen gleiche oder annähernd gleiche Größen auf als die der Allgemeinheit.

Das eben Gesagte faßt Tabelle XII kurz zusammen. Die Verhältniszahlen sind natürlich nur dort angeführt, wo die absoluten Zahlen dies erlauben. Am ehesten sind sie zu verwerten, wenn man die tonsillektomierten als eine Gruppe zu-

Tabelle XII.

Komplikationshäufigkeit bei tonsillektomierten Kindern.

	Nicht kompliziert	Kompliziert	Drüsen	Otitis	Gelenke	Retroph. Schwellung	Nephritis	Fieber ohne Befund
KS.	12	21	11	8	2	3	3	2
Prozent	*31,5*	*63,6*	*33,3*	*24,2*	—	—	—	—
Ser.	18	17	6	2	3	1	—	2
Prozent	*51,4*	*48,6*	*35,0*	—	—	—	—	—
Sc.	7	6	3	1	1	1	—	1
MD.	6	5	2	1	1	—	—	—
DD.	5	6	1	—	1	—	—	1
Insges.	30	38	17	10	5	4	3	4
%	*43,0*	*57,0*	*25,0*	*14,7*	*7,3*	*5,9*	*4,4*	*5,9*

sammenfaßt (injizierte und Kontrollfälle) und sie mit der Allgemeinheit vergleicht. Dabei ergibt sich mit 57 v. H. Komplikationen auf Seite der Tonsillektomierten gegen 61,9 v. H. bei der Allgemeinheit (Serum- und Kontrollfälle auch hier zusammengenommen) kein nennenswerter oder gar beweisender Unterschied. Es wird die Aufgabe einer späteren Arbeit, die diesbezüglich das große Material der letzten Jahre unserer Abteilung untersuchen wird, sein, Klarheit in diese noch strittige Frage zu bringen, inwieweit man von einem vorbeugenden Einfluß der Tonsillektomie in späteren Erkrankungen sprechen kann.

Zusammenfassung:

Wir haben in der Zeit von Oktober 1929 bis Februar 1930 regelmäßig abwechselnd und ohne Rücksichtnahme auf den Grad der Erkrankung je 401 Scharlachkranke mit bzw. ohne Serum behandelt. Dabei kam in 162 Fällen das Scarlastreptoserin, in 157 Fällen das Moser-Dick- und in 82 Fällen das Dick-Dochez-Serum zur Anwendung.

Wir gingen nach dem Ergebnis unserer ersten diesbezüglichen Untersuchung mit großem Zweifel am Werte der Serumbehandlung ans Werk. Dieser Zweifel ermöglichte ja überhaupt erst, derartige Vergleichsuntersuchungen durchzuführen, bei denen gelegentlich ja schwerere und schwerste Fälle, wenn sie gerade in die Kontrollreihe fielen, kein Serum bekommen durften. Unsere Erfahrungen lassen sich kurz in eine Tabelle zusammenfassen (Tabelle XIII). Aus ihr ist leicht zu ersehen, daß die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen auf Seite der injizierten Fälle in allen Gruppen geringer ist als bei der Vergleichsreihe. Die Unterschiede sind allerdings nicht so groß,

Tabelle XIII.

	Ins-gesamt	Unkompliziert		Kompliziert		II. Scharlach		Nur Serum-Krankheit		†	
		ins-gesamt	*vom Hundert*	ins-gesamt	*vom Hundert*	ins-gesamt	*vom Hundert*	ins-gesamt	*vom Hundert*	ins-gesamt	*vom Hundert*
Kein Serum	401	139	*34,7*	262	*65,3*	13	*3,24*	—	—	2	*0,49*
Serum	401	166	*41,4*	235	*58,6*	7	*1,74*	46	*16,4*	3	*0,73*
Scarlastreptoserin .	162	60	*37,0*	86	*53,0*	2	*1,23*	15	*14,7*	2	*1,23*
Moser-Dick.	157	35	*22,3*	98	*61,7*	4	*2,55*	25	*20,4*	—	—
Dick-Dochez	82	26	*31,7*	50	*60,9*	1	*1,22*	6	*10,7*	1	*1,22*
Geschwisterpaare.											
Kein Serum	48	16	*33,4*	32	*66,6*	—	—	—	—	—	—
Serum	48	22	*45,8*	26	*54,2*	—	—	4	*8,3*	—	—
Scarlastreptoserin .	16	10	*62,5*	6	*37,5*	—	—	2	—	—	—
Moser-Dick.	22	8	*36,4*	14	*63,6*	—	—	1	—	—	—
Dick-Dochez	10	4	*40,0*	6	*60,0*	—	—	1	—	—	—
Tonsillektomierte Fälle.											
Kein Serum	33	12	*31,5*	21	*63,6*	—	—	—	—	—	—
Serum	35	18	*51.4*	17	*48,6*	—	—	—	—	—	—
Scarlastreptoserin .	13	7	*53,8*	6	*46,2*	—	—	—	—	—	—
Moser-Dick.	11	6	*54,5*	5	*45,5*	—	—	—	—	—	—
Dick-Dochez	11	5	*45,4*	6	*54,6*	—	—	—	—	—	—

daß sie auch bei unseren verhältnismäßig kleinen absoluten Zahlen überzeugen könnten. Da aber die mit Serum behandelten Fälle den nichtbehandelten gegenüber in *allen* Gruppen besser abschneiden, so dürfte dies doch kaum mehr bloßer Zufall genannt werden können. Dies um so weniger, als das gleiche Ergebnis auch in meiner ersten gleichen, nun schon fast 3 Jahre zurückliegenden Untersuchung zu verzeichnen war. Eines ist jedoch festzustellen: Die vielfach als „wunderbar" beschriebene Wirkung einer Heilseruminjektion bei Scharlachkranken konnten wir nicht wahrnehmen. Sah man gelegentlich einen Fall, der anscheinend vom Serum günstig beeinflußt wurde, so ergab sich sicher bald Gelegenheit, einen ähnlichen Verlauf in der Vergleichsreihe zu zeigen. Vor allem gilt das für die wenigen schweren — es war eine leichte Epidemie — Fälle beider Reihen.

Die Todesfälle können, ganz abgesehen davon, daß sie nur in sehr geringer Zahl vorliegen, auch deshalb nicht verwertet werden, da sie meist durch eine interkurrente Erkrankung bedingt waren.

Die in beiden Reihen zusammengefaßten Fälle waren dem Grade der Erkrankung nach — gemessen an der Körperwärme, den den Scharlachinitialkomplex kennzeichnenden Diphtheroiden und Lymphadenitiden — annähernd gleich.

Der Temperaturabfall vollzog sich bei den Serumfällen vielleicht etwas schneller, deutlich schien das nur bei den mit Scarlastreptoserin Behandelten, doch sind diese Unterschiede nicht überzeugend.

Die Dauer des Exanthems betrug durchschnittlich 4,9 Tage bei den Kontrollfällen und 4,8 Tage bei den Serumfällen. Am ehesten schien eine Verkürzung in der Temperaturgruppe 40,5 bis 39,5°, in der das Exanthem bei den nicht mit Serum behandelten Fällen durchschnittlich 6,5 Tage, bei den Serumfällen 5,6 Tage lang bestand.

Die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen überhaupt ist etwas geringer bei der Serumreihe: 58,6 v. H. gegen 65,3 v. H. Es besteht somit ein Unterschied von 6,7 v. H.[1]) zugunsten der Serumfälle. — Die Komplikationshäufigkeit ist fast gleich, wenn

[1]) In der in Nr. 39, 1930, der Wien. Kl. Wschr. erschienenen vorläufigen Mitteilung dieser Ergebnisse hatten sich sowohl bezüglich dieser Zahl als auch des Unterschiedes gegen die mit Serum behandelten Fälle sowie bei Berechnung der unkompliziert gebliebenen Serumfälle ein Rechenfehler eingeschlichen, der mithin korrigiert ist.

man sie auf die verschiedenen Krankheitswochen aufteilt, so daß man also nicht von einem Hinausschieben des Komplikationseintrittes bei den injizierten Fällen sprechen kann.

Den „zweiten Scharlach" fanden wir wohl viel seltener bei den Serumfällen, doch sind da nur 7 und 13 Fälle zum Vergleich.

Bei den Geschwisterpaaren zeigte sich eine Verkürzung der Dauer des Exanthems um einen Tag auf Seite der Serumreihe. Die Komplikationen waren in diesen beiden Reihen annähernd gleich häufig.

Serumkrankheiten sahen wir in 25,68 v. H. der Fälle, und zwar bei den mit Moser-Serum behandelten Fällen in 38,8 v. H., bei den mit Dick-Dochez-Serum behandelten in 21,9 v. H. und bei den Scarlastreptoserinfällen in 14,2 v. H.

Mit aller Vorsicht glaube ich sagen zu dürfen, daß nach unserer Erfahrung das Wiener Moser-Dick- und das Marburger Dick-Dochez-Serum in ihrer Wirkung auf den Scharlach einander gleichwertig sind. Ihnen scheint das Höchster Scarlastreptoserin überlegen zu sein, besonders was seine komplikationsverhindernde Wirkung anlangt (Komplikationshäufigkeit bei den Kontrollfällen 65,3 v. H. gegen 61,7 v. H. nach Moser-Dick, 60,9 v. H. nach Dick-Dochez-Serum und nur 53,7 v. H. nach Scarlastreptoserin). Dieser Unterschied von rund 8 v. H.[1]) zugunsten des Scarlastreptoserins gegenüber den beiden anderen Seren ist zwar groß, darf aber mit Rücksicht auf die verhältnismäßig immer noch kleinen zum Vergleich stehenden absoluten Zahlen nicht überwältigend genannt werden. Das gleiche gilt selbstverständlich auch für die Bewertung des eben erwähnten Unterschiedes von 6,7 v. H. zugunsten der Serumfälle überhaupt. Ob dieser auf eine bakterizide Komponente des Serums zurückzuführen ist, wie sie im Scarlastreptoserin vorhanden sein soll, oder, wie *Bormann* glaubt, auf Behebung der die Streptokokkeneinwanderung begünstigenden Initialtoxikose des Scharlachs, entzieht sich meiner Beurteilung.

Überblicken wir die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zusammen mit denen unserer ersten über je 210 Scharlachfälle, so läßt sich folgendes sagen:

Mit einer zeitlichen Unterbrechung von rund 1½ Jahren wurden 611 Scharlachkranke mit Heilserum behandelt und die gleiche Zahl zur Kontrolle ohne Serum belassen. Es wurden somit insgesamt 1222 Fälle untersucht.

---

[1]) Vgl. die obige Anmerkung.

Den vielbesprochenen „kritischen Temperaturabfall" konnten wir sowohl bei den Serumfällen als auch bei der Vergleichsreihe feststellen. Er kann daher nicht als eine typische und kennzeichnende Serumwirkung bezeichnet werden. Wir können leider nicht sagen, auch nur ein einziges Mal eine unbedingt überzeugende Serumwirkung gesehen zu haben. Allerdings muß dazu bemerkt werden, daß bei dem leichten Genius epidemicus unserer Beobachtungszeit ausgesprochen schwertoxische Fälle eine Seltenheit darstellten. Wir können somit über die angeblich hauptsächlichste Wirkung des Serums, die antitoxische, kein endgültiges Urteil abgeben. Dagegen scheint es uns, daß die Komplikationshäufigkeit bei den Serumfällen etwas geringer ist. Diesbezüglich dürften jedoch Unterschiede je nach dem verwendeten Serum vorhanden sein.

Serumkrankheit sahen wir in etwa 25 v. H.

Wie soll man sich nach all dem Gesagten verhalten? Soll man Serum verabfolgen oder nicht? Ich glaube, man müßte, um dafür eine keinen Widerspruch duldende Entscheidung treffen zu können, solche Untersuchungen, wie ich sie hier mitteilte, in ganz großem Maßstabe anstellen. Meines Wissens blieb meine erste Aufforderung hierzu vor zwei Jahren völlig ungehört; sie wird es wohl auch diesmal bleiben. Daher würde ich raten, jeden schweren oder schwersten Scharlach mit Scarlastreptoserin zu behandeln, die leichteren Fälle aber ohne Serum zu belassen. Dies schon aus dem Grunde, da erfahrungsgemäß ein leichterer Scharlach ohnehin heilt und wir es bei dem immerhin noch zweifelhaften Werte des Serums nicht verantworten können, jemand der Unbequemlichkeit einer Serumkrankheit auszusetzen. Zudem auch deshalb, da heute ja sehr viel und gegen alle möglichen Krankheiten oder vorbeugend Serum verabreicht wird, womit die Möglichkeit eines schweren Serumschocks oft und oft gegeben ist. Diese Gefahr müssen wir hinnehmen bei schweren Fällen, wo wir vielleicht doch, wenn auch bisweilen nur vorübergehend, einen Erfolg verzeichnen können.

Ganz anders müßte man urteilen, wüßte man, daß die von mir gefundene 6,7 v. H. geringere Komplikationshäufigkeit sich auch an *wesentlich* größeren Zahlen fände. Dann würde die Serumbehandlung im Scharlach, so wie sie es bei der Diphtherie heute ist, eine unbedingte Forderung auch für die leichteren Fälle werden.

Literaturverzeichnis.

Ausführliche Angaben s. *Gabriel,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 125. 1929. — ***F. v. Bormann,*** Jahrb. f. Kinderh. Bd. 126. 1929. I. H. — *Zischinsky-Gabriel,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 127. 1930. — *Zischinsky,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 127. 1930.

III.

(Aus der biochemischen Abteilung des ersten Ukrainischen Institutes für Mutter- und Kindesschutz in Charkow [Leiter: Prof. *F. M. Bricker*].)

Über die Bedeutung der Brustmilch als eines auf die Entwicklung des Kindes wirkenden Faktors.

(Zweite Mitteilung.)

Von

S. A. GIL.

In unserer Mitteilung (s. Jahrb. f. Kinderh., Bd. CXXVIII, 1930), stellten wir fest, daß die chemische Zusammensetzung der Milch stillender Frauen unter der Einwirkung subkutan einverleibter vegetativer Gifte (Pylokarpin und Adrenalin) sich dermaßen ändert, daß dadurch die Magensekretion des Kindes und somit auch der Allgemeinzustand desselben beeinflußt wird.

Allein die gewonnenen Befunde vermochten nicht uns völlig zu befriedigen, da sie uns über den Mechanismus dieser Veränderungen im Unklaren ließen, weshalb wir es uns in der vorliegenden Arbeit zur Aufgabe machten, nachzuprüfen, ob die Frauenmilch (unter Einwirkung vegetativer Gifte) tatsächlich in bezug auf ihre Struktur analogen Wandlungen unterliege, wie sie beispielsweise von *Loewi* für Vagus- und Sympathikusstoffe festgestellt wurden. Wir faßten dabei die Möglichkeit ins Auge, daß hier andersartige Veränderungen physikalisch-chemischer Natur vorlägen, die seitens des kindlichen Organismus verschiedene Reaktionen auszulösen vermöchten. Zwecks Nachprüfung unserer Annahme führten wir sowohl an Warm- als auch an Kaltblütern eine Reihe von experimentellen Untersuchungen aus.

I. *Methodik.*

Als Versuchsobjekte dienten uns von Kaltblütern Winterfrösche (20 Versuche). Die Frösche wurden auf die übliche Weise getötet und ihre Herzen für die Experimente verwandt.

Anfänglich suchten wir das isolierte Herz mit unverdünnter normaler „Adrenalin-“ und „Pilokarpinmilch“ zu durchspülen. Die betreffende Milch entnahmen wir Müttern im Alter von

19 bis 37 Jahren, bei denen die einverleibten „Reizstoffe" (Pilokarpin und Adrenalin) in Abhängigkeit von ihrer konstitutionellen Eigenart eine verschiedene Reaktion ergaben. Die Methodik der Milchgewinnung wie auch die der Einführung der vegetativen Gifte haben wir eingehend in unserer eingangs erwähnten Mitteilung wiedergegeben. Da die isolierten Herzen unter der Einwirkung der angewandten Durchspülungsflüssigkeiten vollkommen untätig blieben, so sahen wir uns genötigt, auf die Versuche mit unverdünnter Frauenmilch zu verzichten. Die Erfolglosigkeit unserer Bemühungen führten wir auf den erhöhten Gehalt der Milch an Salzen und Zucker wie auch auf die großen Eiweiß- und Fettmengen in derselben zurück, die möglicherweise für das Froschherz ebenfalls keine indifferenten Stoffe darstellen. Bei unseren weiteren Versuchen verwandten wir als Durchspülungsflüssigkeit für das isolierte Froschherz Ultrafiltrate normaler „Adrenalin-" und „Pilokarpinmilch" in zweifacher Verdünnung (1 : 2). Das Ultrafiltrat gewannen wir mittels des Giemsefilters, dessen Kolloidmembran aus einer 5%-igen Lösung von Kolloidwolle in Eisessig unter Zusatz von 2,5% Kalium carbonicum hergestellt worden war.

Allein auch diese zweite zur Anwendung gelangte Durchspülungsflüssigkeit ergab ein negatives Resultat (s. Kurve I u. II).

Die Toxizität der neuen Durchströmungsflüssigkeiten war noch immer eine so hohe, daß das Ultrafiltrat sogar in einer Verdünnung von 1 : 2 sich als unbrauchbar erwies, selbst wenn hier und da einmal auch keine Toxizität festzustellen war (s. Kurve III).

Offenbar verfügen die Ultrafiltrate der normalen (NMUf.) wie auch der Adrenalin- (AMUf.) und der Pilokarpinmilch (PMUf.) in den von uns hergestellten Verdünnungen dank ihrer Hypertonie an Salzen und Kohlehydraten noch über eine ausreichende Toxizität, weswegen wir zu stärkeren Verdünnungen übergingen.

Indem wir nun zur Erörterung unserer Befunde übergehen, beschränken wir uns in Anbetracht der Einheitlichkeit der erzielten Ergebnisse auf die Wiedergabe einiger weniger Kurven. So wird aus Kurve IV ersichtlich, daß einerseits eine schwächere Konzentration des Ultrafiltrats keine toxische Wirkung auf das isolierte Herz hervorbringt, andererseits aber, daß das verdünnte Ultrafiltrat von Pilokarpinmilch (PMUf.) die systolische Welle verstärkt und die Tätigkeit des isolierten Froschherzens beschleunigt. Überaus demonstrativ erscheint in diesem Sinne auch Kurve V, aus der wir ersehen, daß das Ultrafiltrat

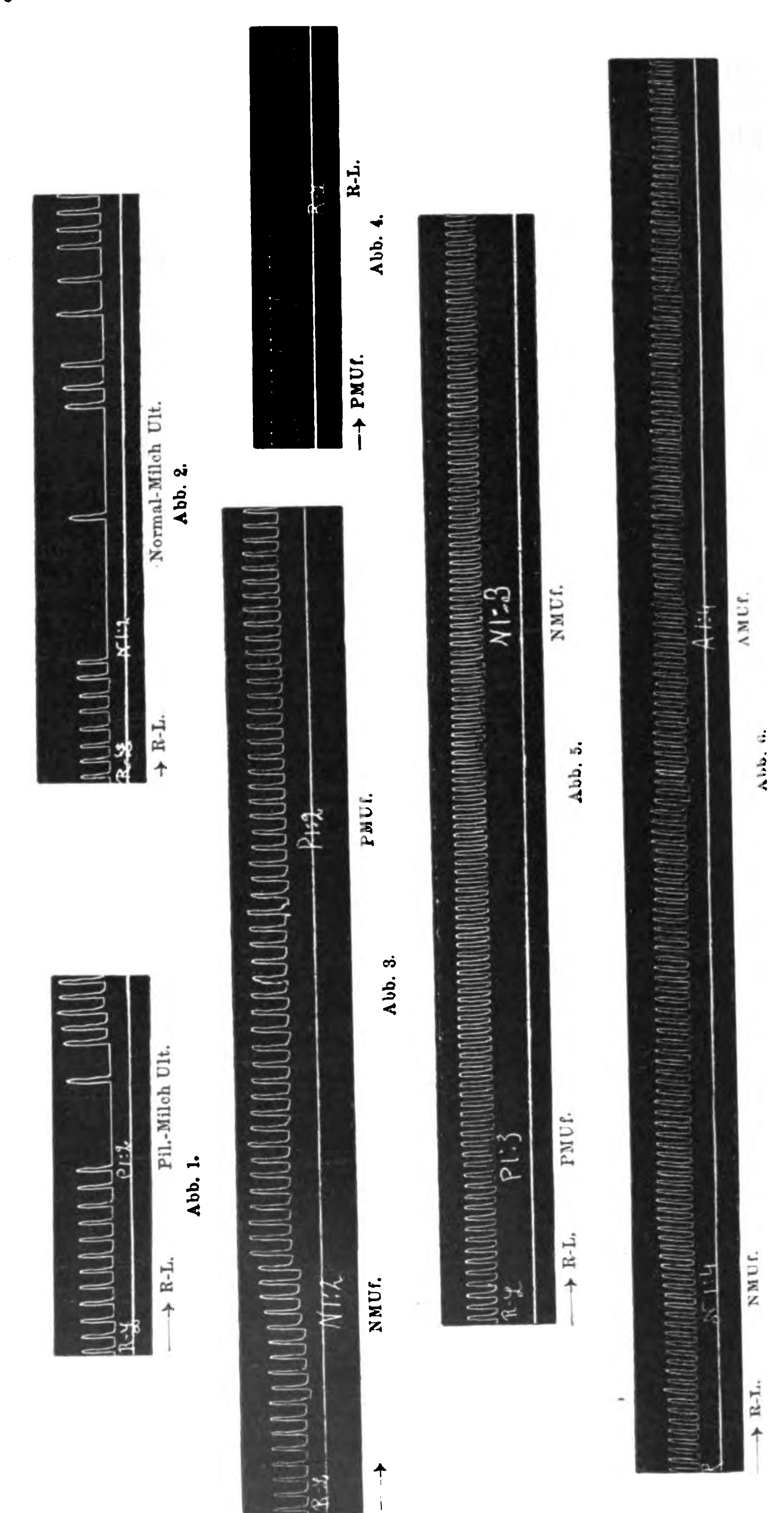


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3. Abb. 4. Abb. 5. Abb. 6.

von Pilokarpinmilch (PMUf.) in einer Verdünnung von 1 : 3 eine im Vergleich zur Ringer-Lockelösung (RL.) unerhebliche Steigerung des Herzrhythmus ergibt, die selbst nach Durchspülung mit Ultrafiltrat normaler Milch in der gleichen Verdünnung noch andauert. Was den Herztonus anbelangt, so erscheint auch er nach Durchleitung des Pilokarpinultrafiltrats (PMUf.) in der Verdünnung von 1 : 3 leicht erhöht, um bei nachfolgender Durchspülung mit normalem Ultrafiltrat (NMUf.) der gleichen Konzentration unerheblich abzusinken. Bemerkt werden muß jedoch, daß bei manchen Versuchen die Durchströmung mit NMUf. bei identischen Verdünnungen (1 : 3) den gleichen Effekt ergab wie die Anwendung von Ringer-Locke (RL.). Hinsichtlich des Einflusses von Adrenalinmilch auf das isolierte Froschherz (s. Kurve VI) ist zu bemerken, daß während in bezug auf die Frequenz der Herzkontraktionen keinerlei Veränderungen wahrgenommen werden, der Tonus des Herzens unter dem Einfluß des AMUf., verglichen mit der entsprechenden Wirkung der RL. und des NMUf., stark herabgesetzt erscheint. Jedoch hatten wir auch Fälle zu verzeichnen, wo weder die AMUf.-Kurven noch diejenigen des PMUf. irgendwelchen merklichen Effekt dartaten. Somit blieben unsere Versuche, einen Zusammenhang zwischen der Intensität der Ultrafiltratwirkung und der Stärke der bei Frauen durch vegetative Gifte erzeugten Reaktion ausfindig zu machen, völlig ergebnislos.

II. Die Beeinflussung des Blutdruckes bei Kaninchen.

Die Spezifität des Einflusses von Adrenalin- und Pilokarpinmilch auf den Blutdruck von Warmblütern wurde von uns an 5 Kaninchen nachgeprüft. Zu diesem Behuf wurde den Tieren eine mit dem *Hürtl*schen Apparat in Verbindung stehende Kanüle in die Karotis eingeführt. Meistenteils prüften wir die Milch verschiedener Mütter in Form eines unverdünnten Ultrafiltrates an ein und demselben Tier, wobei diesem 1 ccm Flüssigkeit ohne Berücksichtigung irgendwelcher Reihenfolge in die Ohrmuschel injiziert wurde. Die gewonnenen Blutdruckwerte haben uns gezeigt, daß ein irgendwie nennenswerter Unterschied im Einfluß der verschiedenen in Anwendung gebrachten unverdünnten Ultrafiltrate auf den Blutdruck der Kaninchen nicht verzeichnet werden konnte.

Ehe wir die Übersicht unserer experimentellen Untersuchungen abschließen, müssen wir ein wenig eingehender bei den Umständen verweilen, die der eindeutigen Klarstellung der Spezifität von Adrenalin- und Pilokarpinmilch im Sinne *Loewis* hindernd entgegentraten.

Von der Anwesenheit irgendwelcher Substanzen vom Typus der Vagus- und Sympathikusstoffe kann in bezug auf unsere Filtrate, streng genommen, keine Rede sein, da, wenn solche vorhanden gewesen wären, sie doch auch in verdünnten Ultrafiltraten hätten nachgewiesen werden müssen. Augenscheinlich haben wir es hier nicht mit der Spezifität irgendwelcher Stoffe zu tun, deren Natur uns unbekannt ist; dafür sprechen die Fälle, wo wir keinerlei Effekt erzielten, wenngleich auch das Moment der Hypertonie des Filtrates in bezug auf Salze und Kohlehydrate vermittelst unserer Verdünnung hinlänglich ausgeschaltet war.

Offenbar sind die von uns an isolierten Froschherzen erzielten positiven Ergebnisse nicht auf das Vorhandensein irgendwelcher Stoffe vom *Loewi*schen Typus zurückzuführen, sondern auf andere, noch nicht sicher festzustellende Ursachen.

Wir neigen zu der Annahme, daß der positive Effekt am isolierten Froschherzen in erster Linie der Veränderung in der Salzzusammensetzung der Ultrafiltrate zuzuschreiben sein dürfte (s. *Olewsky,* Jahrb. f. Kinderh., Bd. CXXIV, 1929). Und in der Tat bietet nur eine derartige Einstellung die Möglichkeit einer Erklärung der in unseren Kurven sich dartuenden paradoxen Erscheinungen, daß nämlich das Adrenalinultrafiltrat die Herztätigkeit *hemmt,* während das PMUf. sie im Gegenteil *anregt.* Vermutlich haben wir es hier mit der Auswirkung des quantitativen Verhältnisses der ionisierten K- und Ca-Salze zu tun, eine Voraussetzung, die in den neuesten Arbeiten *Sondeks, Collums* und *Picks* ihre volle Bestätigung findet, indem diese Autoren feststellten, daß Ca das Herz in der Systole zum Stocken bringt, das K dagegen in der Diastole.

Literaturverzeichnis.

Moll, Arch. f. Kinderh. 48. 1908. — *Thiemich,* Mtsschr. f. Geb. u. Gyn. 1899. — *Bendix,* D. med. Wschr. 1898, Nr. 14. — *Klotz,* Ztschr. f. Kinderh. 26. 1920. W. Tschernoff. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XLVI. 1898. — *N. Philatow.* Klinische Vorlesungen (russ.). — *Feer,* zit. nach Lesage. — *Platenga* u. *Filippo,* Ztschr. f. Kinderh. 14. 1926. — *Schick,* Wien. klin. Wschr. 1920. — *Singer,* Med. Klin. Jg. 20. Nr. 32. 1924. — *William Henry Donneley,* New York. Stat. journal of med. Bd. 24. Nr. 6. 1924. — *Runge, H.,* u. *Laurer, A.,* D. med. Wschr. Jg. 50. Nr. 49. 1924. — *Goldschmidt,* Klin. Wschr. Jg. 6. Nr. 5. 27. — *Loewi, A.,* Pflügers Archiv. Bd. 206. 135. 1924. — *Plattner,* Pflügers Arch. Bd. 214. H. 1/2. 1926. — *Jendrassik,* Biochem. Ztschr. 144. 520. 1924. — *Czerny* u. *Keller,* Des Kindes Ernährung. Bd. 1. S. 25. — *Lederer,* Ztschr. f. Kinderh. 31. 1921. — *Camerer* u. *Söldner,* zit. nach Czerny. — *Hatton Schunjiro,* Journ. of oriental. Med. Bd. 1. Nr. 2. 1923. — *Olewsky, M.,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 124. 1929. — *Gil, S.,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 128. 1930.

VI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Münster i. W. [Direktor: Prof. Dr. *Hans Vogt*].)

Verkalkungsversuche in vitro.

Erste Mitteilung:

Die Verkalkung rachitischen Rattenknorpels in einer anorganischen Salzlösung.

Von

Dr. GEORG MEYER zu HÖRSTE.

Im Gegensatz zu dem erfreulichen Fortschritt unserer Erkenntnis der Ursachen und der Behandlung der englischen Krankheit können wir uns bisher kein befriedigendes Bild davon machen, wie es bei dieser Erkrankung zum Ausbleiben der Verkalkung des osteoiden Gewebes kommt. Einem Fortschritt in dieser Richtung steht der Umstand hindernd im Wege, daß es bisher nicht gelungen ist, zu einer zufriedenstellenden, allgemein anerkannten Anschauung über die normale Verkalkung zu gelangen.

Zum besseren Verständnis der hier und in den weiteren Mitteilungen dargestellten Untersuchungen führe ich zunächst die im Schrifttum vorhandenen, hierfür wesentlichen Anschauungen in möglichster Kürze auf.

Gaßmann zeigte, daß in allen Knochen mit großer Regelmäßigkeit das molare Verhältnis von $Ca:PO_4:CO_3$ annähernd dem Verhältnis 10:5,7:0,8 entspricht. Er schloß daraus, daß die Knochensalze in Form einer festen chemischen Verbindung — nämlich in Gestalt des Knochenapatits — aneinander gebunden sind. Nach *Wells* findet man diese Stoffe fast immer auch in der Asche pathologisch verkalkter Gewebe annähernd im gleichen Verhältnis. *Hofmeister* glaubt dagegen, daß die Konstanz der Zusammensetzung des Knochenmineralgemisches nicht bedingt ist durch die Bildung einer chemischen Verbindung, sondern durch die Konstanz der bei der Verkalkung

gegebenen Bedingungen. *Tanaka* sah, wenn er Kalksalze in Schilfschläuchen in die Bauchhöhle einbrachte, durch Diffusionsvorgänge die gleichen Umsetzungen eintreten. Nach *Wildt* und nach *Weiske* findet mit zunehmendem Alter eine relative Zunahme der Kohlensäure auf Kosten der Phosphorsäure statt. Auch *Kramer* und *Shear* konnten zeigen, daß der Karbonatgehalt des Knochens alter Ratten wesentlich höher liegt als bei jungen Tieren. Darüber hinaus fanden sie, daß das Verhältnis von Ca zu P in demselben Knochen um so größer wird, je älter der betreffende Teil des Knochens ist. Nach diesen Untersuchern stellt $CaHPO_4$ wahrscheinlich die Substanz dar, als welche der Kalk im Knochen zunächst ausfällt. Weiter spricht zugunsten der Annahme *Hofmeisters* der Befund *Morgulis,* daß das Verhältnis $CaCO_3$ zu $Ca_3(PO_4)_2$ im Tierreich schwankt.

Noch umstrittener ist die Kernfrage: *Wie soll man sich den Verkalkungsvorgang selbst vorstellen?* Dieser Vorgang ist je nach dem Standpunkt des Untersuchers von sehr verschiedenen Seiten untersucht und auch gedeutet worden.

Röhmann faßt den Knochenapatit als ein spezifisches Sekretionsprodukt der Endothelzelle auf. Auch *Klotz* mißt den Osteoblasten ähnliche Eigenschaften zu. *Watt* spricht neuerdings von einem reversiblen Sekretionsphänomen der Osteoblasten. Er glaubt, daß sich die Knochenmineralien in der *Knochengrundsubstanz* — den *Osteoblasten* — und dem *Blut* in einem Gleichgewichtszustande befinden. Zum Vergleich zieht er das Kohlehydratgleichgewicht zwischen Glykogen der Leber — Leberzelle — und Blut heran. Hier ist auch der Befund *Shipleys, Howlands* und *Kramers,* deren Untersuchungen wir später noch eingehender würdigen müssen, zu erwähnen, daß die Verkalkung im *Shipley*schen Modellversuch gebunden ist an die Mitwirkung lebender Zellen und durch Narkotika und Zellgifte irgendwelcher Art verhindert wird.

Im Gegensatz hierzu vertritt eine große Anzahl von Untersuchern die Anschauung, daß es ohne Sekretionsleistung der Zelle zu einer Ausfällung von Kalksalzen am Ort der Verkalkung kommt. *Grandis* und *Maini* nehmen an, daß es infolge Zellabbaus zu einer Anreicherung des Gewebes mit Phosphorsäure kommt, die zur Ausfällung von Kalksalzen führt. Gegen diese Auffassung macht *Hofmeister* geltend, daß die aus dem Knorpelgewebe selbst stammende Phosphorsäure höchstens zu einem Gehalt von 1,25 % Kalkphosphat führen kann, und daß daher der größte Teil der im Knochen vorhandenen Phosphor-

säure aus dem Blut stammen muß. Nach den Untersuchungen von *Robison* kann man die Phosphatanreicherung des Gewebes auf die Tätigkeit der Phosphatasen im Knochen beziehen. Nach *Wells* ist das Kalzium im Blut als Kalziumkarbonophosphat vorhanden, und Änderungen im Kohlensäuregehalt führen zu einer Ausfällung dieser Substanz am Ort der Verkalkung. Nach *Pfaundler* verursacht ein anscheinend von den Knochen- und Knorpelzellen in einem gewissen vorgeschrittenen Stadium ihrer Entwicklung ausgehender formativer Reiz eine fortschreitende Umwandlung eines Bestandteiles des umgebenden Gewebes, wodurch dieses eine spezifische, und zwar ursprünglich wohl mechanische, Affinität zu Kalksalzen des Blutes bzw. der Gewebsflüssigkeit gewinnt. Die derart zum „Kalksalzfänger" umgewandelte Masse — die etwa der *Stöltzner*schen Metaplasie entspricht — wird zunächst von gelösten Kalksalzmassen durchdrungen, die mit der organischen Grundlage in Verbindung treten, und bei deren Abbau präzipitieren. Auch *Wells* konnte durch Einbringen verschiedener Gewebe von Tieren in die Bauchhöhle zeigen, daß Knorpel, insbesondere Epiphysenknorpel, stärker kalkaufnahmefähig als andere Körpergewebe ist. *Pauli* und *Samec* lehnen eine Metaplasie des Gewebes ab und führen die Kalksalzanreicherung auf einen hohen Eiweißgehalt der Knorpelgrundsubstanz zurück. Sie konnten zeigen, daß ein hoher Eiweißgehalt die Löslichkeit von Kalksalzen erhöht. Auch sie glauben, daß die Knorpelmassen später abgebaut werden und die Kalksalze ausfallen. Mit den eben genannten Forschern nimmt auch *Hofmeister* eine besondere Affinität des verkalkenden Gewebes für Ca-Ionen an. Außer Kalzium muß aber auch eine Adsorption von Phosphorsäure angenommen werden. Zur Erklärung der Ausfällung nimmt *Hofmeister* eine zeitweilig vorhandene Verminderung im Kohlensäuregehalt der Lymphe des verkalkenden Gewebes an. Nach dem Wiederansteigen des Kohlensäuregehaltes kommt es dann erneut zur Adsorption von Kalzium und Phosphorsäure.

In Fortführung der Versuche *Pfaundlers* kamen auch *Freudenberg* und *György* zu der Anschauung, daß der Verkalkungsvorgang durch eine Bindung von Kalzium an Knorpeleiweiß eingeleitet wird. Nur stellen sie sich dies in Form einer chemischen Verbindung vor. Die zweite Phase bringt dann eine Kuppelung von Phosphat und Karbonat an die Kalziumeiweißverbindung. Im dritten Abschnitt der Verkalkung kommt die Ausfällung der Knochensalze schließlich dadurch zustande, daß

die während der zweiten Phase entstandenen Verbindungen wieder in Eiweiß und Kalziumphosphat bzw. Eiweiß und Kalziumkarbonat zerfallen. *Freudenberg* und *György* glauben, daß sämtliche Bedingungen für die Verkalkung im Körper in so vollem Maße gegeben sind, daß mit dem Spiel von Hemmungsmechanismen gegen die Verkalkung gerechnet werden muß, da es sonst ihrer Ansicht nach nicht verständlich ist, weshalb die Körpergewebe nicht verkalken. Als hemmende Stoffe sahen sie viele Substanzen des intermediären Stoffwechsels an, wie Aminosäuren, Peptide, Amine, Guanidin, Harnstoff, Dextrose und andere. *Ullrich* weist demgegenüber darauf hin, daß in vitro bei der Versuchsanordnung von *Freudenberg* und *György* eine Kalziumbindung an den Knorpel erst stattfindet bei Kalziumkonzentrationen, die oberhalb der physiologischen Konzentration der Körperflüssigkeiten liegt. Er folgert daraus, daß der Beweis, daß es im Organismus ohne Hemmungswirkungen überall zur Verkalkung kommen müsse, noch nicht erbracht ist. Er fordert für die Knochenneubildung zunächst eine Zunahme der Kalziumkonzentration im umgebenden Gewebe. Aus zahlreichen Versuchen in vitro kommt er zu dem Schluß, daß die Bedingungen für den Ablauf der ersten Ossifikationsphase am günstigsten sind, wenn in der Umgebung kalkhaltigen Gewebes die Kalziumkonzentration durch das Auftreten saurer Stoffwechselprodukte zunimmt und einsetzende Tätigkeit von Phosphatasen zur gleichzeitigen Erhöhung der Konzentration an anorganischem Phosphat führt.

Rabl, Böhmig und *Sacerdote* haben histologische Untersuchungen über die Verteilung des noch nicht ausgefällten Kalkes in Knochenschnitten angestellt. *Rabl* lehnt auf Grund dieser Untersuchungen eine Adsorption oder chemische Bindung des Kalkes an das Knorpeleiweiß ab. Nach seiner Ansicht müssen an den zu verkalkenden Stellen wasserlösliche, nicht oder kaum dissoziierte, organische Kalziumverbindungen in großen Konzentrationen vorhanden sein. Diese organischen Kalziumverbindungen sollen gleichmäßig in Knorpelgrundsubstanz und Knorpelzellen verteilt sein. Die größte Konzentration findet man in einer Linie, die nahe der provisorischen Verkalkungslinie verläuft. Eine gleichzeitige Anreicherung des Gewebes mit Phosphat nimmt *Rabl* nicht an. *Freudenberg* hat starke Bedenken gegen die Methode *Rabls*, die löslichen Kalksalze als Kalziumoxalatkristalle darzustellen, geäußert. In einem ähnlichen Verfahren wie *Rabl* hat *Stoye* versucht, in Knochen-

schnitten das lösliche Phosphat darzustellen. Ähnlich wie *Rabl* ein Kalkband, fand er die größte Phosphatkonzentration in einem senkrecht zur Knochenlängsachse im Epiphysenknorpel verlaufenden Band. Doch verlief dies Band in ziemlich großem Abstand vom Kalksalzband *Rabls.*

Eine große Bedeutung für die Verkalkung wird von einer Reihe von Forschern der Zustandsform des Kalziums im Serum beigemessen. *Howland* und *Kramer* gehen von der Annahme aus, daß das Blutserum eine kalziumübersättigte Lösung darstelle, in der das Kalzium durch die Serumeiweißkörper in Lösung gehalten wird. Aus der weniger Eiweißkörper enthaltenen Lymphe können daher die Kalksalze leicht ausfallen, besonders wenn die CO_2-Spannung sinkt. Auch *Holt, La Mer* und *Chown* finden, daß das Serum normalerweise stark mit tertiärem Kalziumphosphat übersättigt ist. *Holt* mißt dem Grad der Übersättigung die größte Bedeutung für die Verkalkung bei. Zu einer ähnlichen Anschauung kommt *Kleinmann,* der sowohl eine chemische Bindung des Kalziums als auch eine Kalksalzadsorption an Eiweißkörper ablehnt. Nach ihm handelt es sich um rein chemische Fällungen und Umsetzungen. Aus dem kalziumphosphatübersättigten Serum fällt durch Vermehrung der Kalzium- oder Phosphationen oder durch eine Verminderung der Azidität tertiäres Kalziumphosphat aus. Aus dem so gebildeten Bodenkörper treten Phosphationen wieder aus und werden durch Karbonat ersetzt. Die austretenden Phosphationen bewirken eine weitere Ausfällung von Serumkalzium usw. Nach *Klinke* stellt jedoch das Serum keine mit Kalziumphosphat übersättigte Lösung dar. Er nimmt vielmehr an, daß der größte Teil des Serumkalkes in Form eines komplexen, adsorbierbaren und dialysablen Kalziumsalzes vorhanden ist. Er glaubt daher, daß die erste und zweite Phase des Verkalkungsvorganges, wie ihn *Freudenberg* und *György* auffassen, als ein Vorgang vorzustellen ist. *Nitschke* hält jedoch den Beweis *Klinkes,* daß das Serum keine kalziumphosphatübersättigte Lösung sei, für noch nicht erbracht.

Aus dieser kurzen Übersicht ist ohne weiteres zu ersehen, daß man zu einer Einigung über das Verkalkungsproblem auch nur in den gröbsten Zügen bisher nicht gelangt ist. Weshalb konnte man bisher nicht zu einer einheitlichen Auffassung gelangen, und weshalb stehen einander in der Literatur so widerstreitende Befunde und Anschauungen gegenüber? Das liegt zum größten Teil in der verschiedenen Methodik der Untersuchung

begründet. Ein rein anatomisches Bild kann wohl einen Einblick in einen Zustand vermitteln, kann aber nur wenig über einen Vorgang aussagen. Andererseits haftet den Modellversuchen der Nachteil an, daß sie stets unter recht unphysiologischen Bedingungen ausgeführt wurden und nicht zu Zustandsbildern führen, wie sie dem mikroskopischen Zustandsbild in irgendeinem Zeitpunkt des Verknöcherungsvorganges entsprechen. Daher bedeutet es meines Erachtens einen erheblichen Fortschritt, daß *Shipley* nachweisen konnte, daß Schnitte des Epiphysenknorpels rachitischer Ratten nachträglich im Reagenzglas noch im Serum gesunder Tiere verkalken. Es erfolgt hierbei die provisorische Verkalkung wenigstens des rachitischen Osteoids im Reagenzglase unter Bedingungen, die den physiologischen sich weit mehr nähern, als das bisher bei allen Modellversuchen in vitro der Fall war, und führt überdies zu mikroskopischen Bildern, die uns von der anatomischen Untersuchung der heilenden Rachitis her bekannt sind. Bei der Bewertung der Befunde, die uns ein so gearteter Modellversuch in die Hand gibt, werden wir uns stets bewußt bleiben müssen, daß es sich *erstens* um einen Modellversuch handelt, *zweitens* daß es sich um einen Verkalkungsvorgang handelt, der der beginnenden Rachitisheilung und nicht dem normalen Verkalkungsvorgang entspricht. Als Modellversuch haftet der Methode der Nachteil an, daß es sich um ein, wenn auch noch lebendes, so doch nach und nach absterbendes Gewebe handelt, wie dies im Körper natürlich nicht der Fall ist. Immerhin kann man dies Bedenken nicht allzu hoch veranschlagen, obwohl dem Zugrundegehen von Knorpelgewebe, wie wir oben sahen, von manchen Forschern eine recht bedeutsame Rolle für die Verkalkung zugeschrieben wurde, da nach *Shipley*, *Howland* und *Kramer* diese Verkalkung an die Mitwirkung lebender Zellen gebunden ist. Abgetötete Schnitte verkalken unter sonst günstigen Bedingungen nicht mehr. Ebenso wird die Verkalkung, wie oben schon erwähnt, durch Narkotika und Zellgifte irgendwelcher Art verhindert. Hemmend wirkte ferner der Zusatz von 1—2% Eiereiweiß. *Kramer*, *Shelling* und *Orent* untersuchten auch den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf den Verkalkungsvorgang und fanden, daß das Reaktionsoptimum bei p_H 7,25—7,30 liegt. Die Verkalkung hört auf, wenn die p_H unter 7,0 sinkt. Voraussetzung für das Eintreten der Verkalkung war ferner, daß die Produktgröße $Ca \times P$ 40—50 mg in 100 ccm betrug. Sank sie unter 35 mg in 100 ccm, so blieb die Verkalkung gesetzmäßig aus. *Shipley*

und *Holt jun.* wiesen ferner darauf hin, daß eine Erhöhung anderer, im Serum stets anzutreffender Ionen wie Natrium und Kalium die Verkalkung hemmen bzw. völlig verhindern können. Dabei hemmte Natrium diesen Vorgang stärker als Kalium. Eine ganz besondere Bedeutung kommt nach *Kramer, Shelling* und *Orent* dem Magnesiumion zu. Schon ganz geringe Zusätze eines Magnesiumsalzes über die normale Konzentration hinaus genügten, um die Verkalkung aufzuheben. Diese Hemmungswirkung ließ sich jedoch durch erhöhten Phosphatzusatz beheben, wahrscheinlich infolge Bildung schwer löslicher Magnesiumphosphatverbindungen. Mit der gleichen Methodik konnte *Meyer* zu *Hörste* nachweisen, daß im Serum des rachitischen Kindes alle Vorbedingungen zur Kalkeinlagerung in den Knorpel erfüllt sind bis auf die Erhöhung des $Ca \times P$-Produkts in den Normalbereich.

Oben habe ich ausgeführt, daß es sich bei meinen Untersuchungen zwar um Modellversuche handelt, daß aber diese Modellversuche nach *Shipley* anderen Modellversuchen deswegen überlegen sind, weil sie an die Mitwirkung lebender Zellen gebunden sind. Der zweite Einwand, den ich mir machte, war der, ob es gestattet sei, von dem Verkalkungsvorgang bei der beginnenden Rachitisheilung irgendwelche Rückschlüsse auf die normale Verkalkung zu ziehen? Sicherlich werden die Umsetzungen bei der Rachitisheilung wegen der Masse des vorhandenen Osteoids viel größer sein als bei der normalen Verkalkung. Dieser Umstand könnte der Untersuchung nur dienlich sein, falls der Vorgang seiner Art nach der gleiche wäre.

Es ergibt sich also für uns die Frage, ob wir irgendeinen Anhaltspunkt dafür gewinnen können, *daß es sich bei der Verkalkung in vitro bei gesunden und rachitischen Knochen um einen wesensgleichen Vorgang handelt, oder ob diese Vorgänge nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden sind?* Um dieser Frage näher zu kommen, untersuchte ich zunächst, ob sich an dem Gehalt der Verkalkungsflüssigkeit an Kalzium, Phosphor, Chlor, Kohlensäure und Natrium im Laufe der Verkalkung irgend etwas ändert. Ferner suchte ich noch zu ermitteln, ob diese Veränderungen auch eintreten, wenn die Epiphysenschnitte in eine Lösung gelegt werden, in der sich Phosphor in verringerter Konzentration befindet, wie dies bei der Rachitis der Fall ist.

Methodik.

Drei bis vier Wochen alte Ratten wurden bei einem Körpergewicht von 30—40 g auf McCollum-Diät Nr. 3143 gesetzt und wurden nach drei bis vier Wochen langer Fütterung zur Gewinnung der Epiphysenschnitte getötet. Nachdem das Tier getötet war, wurde das Fell vom Bein abgezogen und unter möglichst aseptischen Verhältnissen die Muskulatur entfernt. Alsdann wurde die Tibia im Kniegelenk exartikuliert und das obere Tibiaende möglichst von allem anhaftenden Gewebe befreit. Nun wurde das obere Tibiaende in 0,5—1 mm dicke Scheiben zerschnitten und in die Verkalkungslösung eingelegt. Jeder Schnitt enthielt den Epiphysenkern, die Epiphysenknorpelzone und einen angrenzenden Teil der Diaphyse. Ein Schnitt wurde zurückbehalten, gefärbt und auf etwa schon vorhandene Heilungszeichen untersucht. Die Schnitte wurden 6—24 Stunden in der Lösung im Brutschrank bei 37° gelassen, dann herausgenommen und in destilliertem Wasser kurz gewaschen. Dann legte ich die Schnitte in 1%ige Silbernitratlösung für etwa 10 Minuten, darauf wurde das überschüssige Silbernitrat mit destilliertem Wasser, dem eine Spur Kochsalz hinzugefügt wurde, ausgewaschen. Weiterhin wurden die Schnitte dann im Licht geschwärzt, in Alkohol entwässert, in Xylol durchscheinend gemacht, dann in Xylolbalsam eingebettet und mikroskopisch untersucht.

Als Verkalkungslösung verwandte ich die von *Shipley, Kramer* und *Howland* angegebene Lösung. Diese Lösung enthielt etwa 0,58% NaCl, 0,03% $NaHCO_3$, 0,019% $MgSO_4$, 10 mg-% Kalzium, welches als Kalziumchlorid zugesetzt wurde und 4—5 mg-% Phosphor, welcher als Na_2HPO_4 zugegeben wurde. Mit Kohlensäure wurde alsdann die Wasserstoffionenkonzentration so eingestellt, daß die Reaktion der Lösung im Bereich von p_H 7,2—7,4 lag. Um einen Kohlensäureverlust zu vermeiden, wurde die Lösung mit Paraffin überschichtet. Eine Verkalkung tritt dabei auch ein, wenn auch vielleicht nicht in gleichem Umfange wie in einer Lösung, aus der Kohlensäure herausdiffundieren kann. Die einzelnen Substanzen wurden dann mit Mikromethoden vor und nach der Verkalkung mit folgenden Methoden bestimmt: Na gravimetrisch nach *Kramer* und *Tisdall,* Kalzium nach *Pinkussen,* Chlor nach *Nitschke,* Phosphorsäure nach *Bell* und *Doisy,* CO_2 nach *v. Slyke.* Die Wasserstoffionenkonzentration wurde mit Indikatoren nach *Michaelis* mit dem Walpoleschen Komparator bestimmt.

Versuchsergebnisse.

Zunächst legte ich zwei in Schnitte zerlegte Tibiaepiphysen in 20 ccm Verkalkungslösung unter Paraffinabschluß und ließ sie 9—12 Stunden im Brutschrank stehen. Die Lösung wurde vor dem Einlegen und nach der Verkalkung untersucht.

Tafel 1.

Datum 1930	Verkalkungszeit	Ergebnis der Verkalkung	Temperatur	Analyse	PH	CO_2 vol-%	Cl mg-%	Na mg-%	P mg-%	Ca mg-%
8. 12.	9 Std.	+	38°	vorher	7,3	8,8	352,2	243,2	4,9	10,0
				nachher	7,2	9,1	349,3	247,3	4,4	9,3
				Differ.		+0,3	—2,9	+4,1	—0,5	—0,7
24.11.	12 Std.	+	38°	vorher	7,4	9,8	347,9	241,8	5,2	8,1
				nachher	7,3	10,2	344,4	247,2	4,8	7,6
				Differ.		+0,4	—3,5	+5,4	—0,4	—0,5

Wie aus Tafel 1 zu ersehen ist, lag bei beiden Versuchen die Wasserstoffionenkonzentration zu Beginn des Versuchs in der optimalen Breite. Das Produkt aus der Anzahl mg Kalzium und Phosphor in 100 ccm liegt in beiden Fällen zwischen 40 und 50, demnach ebenfalls in einer für die Verkalkung günstigen Höhe. Dementsprechend ergibt die Untersuchung der Schnitte das Auftreten einer frischen Verkalkungslinie. Im Lauf der Verkalkung steigt die Wasserstoffionenkonzentration in beiden Fällen etwas an. Der Kohlensäuregehalt der Lösung nimmt in beiden Fällen etwas zu, während der Chlorgehalt am Schluß der Verkalkung etwas niedriger liegt als in der Ausgangslösung. Der Natriumgehalt steigt um ein geringes an. Am bedeutungsvollsten erscheint natürlich das Verhalten des Kalzium- und Phosphorgehalts während der Verkalkung. Auch hier sehen wir in beiden Fällen gleichsinnige Verschiebungen. Von beiden Substanzen nehmen die verkalkenden Schnitte während der Verkalkung etwas aus der Lösung in sich auf. Betrachten wir die Mengenverhältnisse, so sind die Verschiebungen an sich naturgemäß bei der geringen Menge des verkalkenden Gewebes nicht sehr groß. Setzen wir die Größe der Verschiebung der einzelnen Substanz zur vorhandenen Ausgangsmenge in Beziehung, so sehen wir,

daß der Bruchteil, der in Lösung gegangen ist, oder aus der Lösung verschwunden ist, bei der Kohlensäure, dem Chlor und dem Natrium recht klein ist und fast noch in der Fehlerbreite der Untersuchungsmethode liegt. Immerhin fand ich die Verschiebungen stets im gleichen Sinne verlaufen. Von der Phosphorsäure verschwinden während der Versuche 8—10% der Ausgangsmenge und vom Kalzium 6—7% der angebotenen Menge. Dabei ist das molare Verhältnis von Kalzium zu Phosphor annähernd 1 zu 1. Das würde der Vermutung *Kramers*, daß das Kalzium im wesentlichen zunächst als $CaHPO_4$ ausfällt, etwa entsprechen.

Um zu sehen, ob es sich bei der Verkalkung gesunden und rachitischen Knochens in vitro, um gleichsinnig gerichtete Vorgänge handelt, legte ich ferner die beiden Tibiaepiphysen bei Normalkost gehaltener Ratten unter den gleichen Bedingungen ein. Ob eine Verkalkung dabei stattgefunden hat, läßt sich mikroskopisch nicht entscheiden. Dennoch kann man annehmen, daß unter Verhältnissen, die der Verkalkung so günstig sind, beim überlebenden gesunden Epiphysenschnitt auch eine Verkalkung eintritt, sofern überhaupt zur Verkalkung reifes Gewebe vorhanden ist. In der Tat ergibt die Analyse der Verkalkungsflüssigkeit vor dem Einlegen der Schnitte und nach der Verkalkung Veränderungen im gleichen Sinne, wie wir sie bei den rachitischen Schnitten gefunden haben. Die Ergebnisse veranschaulicht Tafel 2.

Tafel 2.

Datum 1930	Verkalkungszeit	Analyse	P_H	CO_2 vol-%	Cl mg-%	Na mg-%	P mg-%	Ca mg-%	Temperatur
27. 12.	12 Std.	vorher	7,4	7,95	356,4	243,8	4,65	9,80	38°
		nachher	7,3	8,05	355,7	245,2	4,60	9,75	
		Differ.		+0,1	−0,7	+1,4	−0,05	−0,05	
10. 12.	9 Std.	vorher	7,3	10,0	357,8	241,7	4,9	10,1	38°
		nachher	7,2	10,2	357,8	242,2	4,8	10,0	
		Differ.		+0,2	±0,0	+0,5	−0,1	−0,1	

Bei der Betrachtung der Ergebnisse sieht man, daß es sich um die gleichen Verschiebungen, nur in sehr viel geringerem Umfange handelt wie auf der Tafel 1. Der zweite Versuch ist gewissermaßen eine Verkleinerung des ersten. Jedoch sind die Verschiebungen so gering, daß man hierbei einem methodischen

Fehler sehr leicht zum Opfer fallen könnte. Ich habe daher die beiden Tibiaepiphysen eines weiteren Normaltieres in 5,5 ccm einer gleichen Lösung eingelegt und unter Verzicht auf weitere Bestimmungen nur die Verschiebungen im Kalzium- und Phosphorgehalt der Lösung untersucht. Die Ergebnisse zeigt Tafel 3. veranschaulicht Tafel 4.

Tafel 3.

Datum 1930	Verkalkungszeit	Temperatur	Analyse	P mg-%	Ca mg-%	P_H
12. 12.	12 Std.	38°	vorher nachher	5,5 5,1	8,6 8,2	7,3 —
			Differenz	—0,4	—0,4	—

Wie man sieht, werden die Ausschläge jetzt sehr viel größer, und die Verschiebung des Kalzium- und Phosphorgehalts der Lösung im Verlauf der Verkalkung ähnelt wiederum derjenigen, die wir im ersten Versuch fanden. Ich folgere daraus, daß die beginnende Verkalkung im Epiphysenschnitt rachitischer Ratten in vitro ein vergrößertes Abbild der Verkalkung vom Epiphysenschnitt gesunder Tiere ist. Wir werden also die Erfahrungen, die wir bei der Verkalkung rachitischen Epiphysenknorpels in vitro sammeln, auf die Verkalkung des gesunden Epiphysenknorpels übertragen können. Wir werden uns dabei selbstverständlich vor Augen halten, daß es sich hierbei um einen Modellversuch handelt, der die physiologischen Verhältnisse nicht völlig getreu wiedergeben kann, wenn er ihnen auch näher kommt, als dies die bisherigen Modellversuche mit totem Gewebe in Lösungen übernormaler Konzentrationen vermochten.

Schließlich habe ich noch Verkalkungslösungen angewandt, die den Verhältnissen bei der Rachitis, deren Erforschung mich zu diesen Untersuchungen führte, ähneln. Es wurden hierbei wieder Schnitte rachitischer Tiere verwandt. Die Ergebnisse veranschaulicht Tafel 4.

Bei dieser Versuchsanordnung sehen wir eine Verkalkung mikroskopisch nicht erkennbar werden. Im Gegensatz zu den bisherigen Versuchsergebnissen tritt hierbei Phosphor aus den Schnitten in die Lösung über, während der Kalkgehalt annähernd der gleiche bleibt. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für die Pathogenese der Rachitis soll erst in einer folgenden

Tafel 4.

Datum 1930	Verkal-kungs-zeit	Ergebn. d. Verkalkg.	Tempe-ratur	Analyse	P_H	CO_2 vol-%	Cl mg-%	Na mg-%	P mg-%	Ca mg-%
9. 12.	12 Std.	ø	37,5°	vorher	7,3	9,2	351,5	238,9	1,8	10,1
				nachher	7,2	9,4	353,3	243,5	2,4	10,0
				Differ.		+ 0,2	+ 1,8	+ 4,6	+ 0,6	− 0,1
11. 12.	12 Std.	ø	38°	vorher	7,3	8,9	347,9	245,8	1,7	8,9
				nachher	7,3	8,6	351,5	248,1	2,1	8,9
				Differ.		− 0,3	+ 3,6	+ 2,3	+ 0,4	± 0

Mitteilung im Zusammenhang mit der Würdigung der bisher vorliegenden Anschauungen über die Entstehung der Rachitis besprochen werden.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung des Mineralstoffwechsels im Verlauf der Verkalkung rachitischen Epiphysenknorpels in vitro ergibt, daß der Knorpel bei der Verkalkung Kalzium und Phosphor in einem molaren Verhältnis von etwa 1 zu 1 aus der umgebenden Flüssigkeit in sich aufnimmt.

2. Der Stoffwechsel verkalkender Epiphysenschnitte gesunder Tiere in vitro scheint ein verkleinertes Abbild des Stoffwechsels bei der Verkalkung rachitischer Epiphysenschnitte zu sein.

3. Bei vermindertem Phosphorgehalt der Verkalkungslösung tritt Phosphor aus dem Gewebe in die Lösung über.

4. Die Verkalkung rachitischer überlebender Epiphysenschnitte in vitro ist ein Modellversuch, der sich den im Körper gegebenen Verhältnissen stärker annähert als die bisherigen Modellversuche. Da die Veränderungen in der umgebenden Flüssigkeit bei Einlegen rachitischer und gesunder Schnitte sich wohl der Größe, jedoch nicht der Art nach unterscheiden, erscheint dies Verfahren geeignet, uns auch über die normale Verkalkung einigen Aufschluß zu liefern.

Benutzte Schriften.

Böhmig, Kl. Wschr. *4*. 2010. 1925. — *Freudenberg*, Kl. Wschr. *5*. 64. 1926. — *Freudenberg* und *György*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. *24*. 17. 1923. — *Gaßmann*, Ztschr. f. physiol. Chem. *70*. 161. 1910 und *83*. 403. 1913.

— *Grandis* und *Maini*, Arch. ital. de Biol. *9*. 280. 1900. Zit. nach *Hofmeister*. — *Hofmeister*, Ergebn. d. Physiol. *10*. 429. 1910. — *Holt*, Journ. biol. Chem. *64*. 579. 1923. — *Holt*, *La Mer* und *Chown*, Journ. biol. Chem. *64*. 509. 1923. — *Howland* und *Kramer*, Amer. Journ. Dis. Child. *22*. 105. 1921. — *Kleinmann*, Bioch. Ztschr. *196*. 98. 1928. — *Klinke*, Kl. Wschr. *7*. 385. 1928 und *7*. 1327. 1928. — *Klotz*, Journ. exp. Med. *7*. 613. 1905. — *Kramer* und *Shear*. Journ. Biol. Chem. *79*. 121. 1928. — *Kramer*, *Shelling* und *Orent*, Journ. biol. Chem. *77*. 157. 1928. — *Meyer zu Hörste*, Mtsschr. f. Kinderh. *48*. 6. 1930. — *Morgulis*, Journ. biol. Chem. *50*. 1922. — *Nitschke*, Kl. Wschr. *7*. 1328. 1928. — *Pauli* und *Samec*, Bioch. Ztschr. *17*. 235. 1909. — *Pfaundler*. Jahrb. f. Kinderh. *40*. 123. 1903. — *Rabl*, Kl. Wschr. *2*. 1644. 1923 und *5*. 365. 1926. — *Robison*, Bioch. Journ. *17*. 296. 1923 und *20*. 388. 1926. — *Röhmann*, Über künstliche Ernährung und Vitamine. Berlin 1916. — *Sacerdote*, Arch. scienze med. *51*. 329. 1927. Zit. nach Ztrbl. f. Kinderh. — *Shipley*, Johns Hopkins Bull. *35*. 304. 1924. — *Shipley* und *Holt jun.*, Johns Hopkins Bull. *40*. 1. 1927. — *Shipley*, *Kramer* und *Howland*, Bioch. Journ. *20*. 379. 1926. — *Stöltzner*, Pflügers Arch. *122*. 599. 1908. — *Stoye*, Kl. Wschr. *5*. 791. 1926. — *Tanaka*, Bioch. Ztschr. *38*. 285. 1912. — *Ullrich*, Ztschr. f. Kinderh. *47*. 105. 1929 und *47*. 581. 1929. — *Watt*, Arch. Surg. *17*. 1017. 1928. — *Weiske*, Landw. Versuchsst. *36*. Zit. nach *Freudenberg* und *György*. — *Wells*, Journ. Med. Research *14*. 491. 1906. — *Wildt*, Landw. Versuchsst. *15*. 404. 1872. Zit. nach *Freudenberg* und *György*.

V.

(Aus der Kindertuberkulose-Abteilung des neuen St. Johannes-Krankenhauses der Stadt Budapest [Vorstand: Privatdozent Dr. *Ignácz Péteri*].)

Zur Frage der Dynamik der Senkungsreaktion bei schwindsüchtigen Kindern.

Von

Dr. LADISLAUS von CSÖKE,
Assistenzarzt

Die Zahl der Arbeiten, die sich mit der Frage der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beschäftigen, zeigt in den letzten Jahren eine auffallende Abnahme. Wenn wir die Literatur der drei vergangenen Jahre mit den vorangehenden Jahren vergleichen, so müssen wir daran denken, daß das Problem der Senkungsreaktion an Aktualität verloren hat. Es ist nun bekannt, daß die Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion bei weitem nicht so groß sind, wie die ersten Forscher vor 12 Jahren es noch angenommen hatten. Die Erwartungen, die in diagnostischer, ja sogar in differentialdiagnostischer Hinsicht an die Frage geknüpft wurden, sind bei den verschiedensten Krankheiten angestellten Versuchsreihen nur zum Teil erfüllt worden. Es hat sich erwiesen, daß die Blutsenkung bei allen Prozessen, die mit einem pathologischen Eiweißzerfall einhergehen, beschleunigt ist und die stärksten Ausschläge zeigt, wenn der Eiweißzerfall in der Lunge vor sich geht. Nach den Untersuchungen von *Westergreen* hat sich die Senkungsreaktion besonders bei der Lungentuberkulose größere Bedeutung erworben und wird nunmehr bei Tuberkulösen überall angewendet. Die biologische Grundlage der Senkungsreaktion ist heute noch nicht völlig geklärt.

Seit den ersten Untersuchungen *Fahraeus*, der der bereits im 18. bis 19. Jahrhundert bekannten Erscheinung die Aufmerksamkeit zuwendete, hat die Senkungsgeschwindigkeit und die Faktoren, welche dabei eine Rolle spielen, eine ganze Reihe von Autoren beschäftigt. Es würde die Rahmen dieser Arbeit

weit überragen, wollten wir diese Untersuchungen alle erwähnen, immerhin seien die Namen einiger Untersucher hervorgehoben. Die allerersten Untersuchungen von *Fahraeus*, welchen eine rein physikalische Auffassung zugrunde lag und an welche die physikalische Theorie *Bürkers* (Viskosität, spez. Gewicht der Erythrozyten) folgte, reichten nicht hin, um den Vorgang zu erklären. Nach der Hypothese von der negativen elektrischen Ladung der roten Blutkörperchen *(Höber)* wendete sich die Aufmerksamkeit in den Untersuchungen von *Fahraeus, Starlinger* u. a. m. auf das Gebiet der Kapillarelektrizität und Kolloidchemie. *Alder* stellte ein Parallelismus zwischen der Erhöhung der Globulinfraktion im Blutserum und der Senkungsgeschwindigkeit fest, welche Tatsache eine Erweiterung der Auffassung von *Linzenmeier, Starlinger* und *Gram* bedeutet, da die genannten Verfasser nur der Erhöhung des Serumfibrinogenspiegels eine Bedeutung zugeschrieben hatten. Doch gelang es später *Linzenmeier* nachzuweisen, daß das schnell sinkende Blut Körper mit elektropositiver Ladung enthält, welche sich mit negativ geladenen Adsorbentien entfernen lassen. Diese Stoffe, welche eine Hülle um die roten Blutkörperchen bilden und denselben eine entgegengesetzte Oberflächenladung verleihen, seien die Globuline. Bei schneller Senkung wächst die Globulinfraktion auf Kosten der Albumine.

Zweifellos müssen außer dem kolloidchemischen Zustand der Serumeiweißstoffe noch andere, praktisch nicht zu vernachlässigende Faktoren beim Senkungsprozeß eine Rolle spielen. Die Erscheinung ist sowohl vom Zustand der Erythrozyten wie von dem des Plasmas abhängig und wird von manchen Eigenschaften derselben beeinflußt, doch kann zur Zeit praktisch nur die Labilität der Plasmakolloide und die Zahl der Erythrozyten in Betracht kommen. Die Senkungsgeschwindigkeit verhält sich umgekehrt zur Blutkörperchenzahl.

Westergreen hat sich als erster mit dem Zusammenhang zwischen Senkungsreaktion und Lungentuberkulose beschäftigt. Er stellte fest, daß aus dem Ablauf der Senkungsreaktion Schlüsse auf die Aktivität des Vorganges gezogen werden können, ein normaler Ausfall des Senkungsversuches schließt eine aktive Lungentuberkulose mit großer Wahrscheinlichkeit aus. *Westergreen* macht auf Grund seiner an großem Material vorgenommenen Untersuchungen auf die große Bedeutung der Senkungsprobe bei der Prognostik der Lungentuberkulose aufmerksam. Nach den Angaben der meisten Autoren hängt die

Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit mit der Schwere des klinischen Bildes zusammen, exsudative Formen geben einen hohen Senkungswert, bei produktiven Formen ist die Senkungsbeschleunigung nicht erheblich. Die Probe zeigt den Grad der in der Lunge vor sich gehenden Veränderungen und Zerfallsvorgänge empfindlich an und geht mit den Veränderungen dieser Vorgänge parallel. Über den praktischen Wert der Reaktion sind die Meinungen noch auseinandergehend. Viele schätzen sie in der qualitativen Diagnostik und Prognostik der Lungentuberkulose höher ein als z. B. das *Schilling*sche Blutbild oder die Körpergewichts- und Temperaturkurve. Andere sprechen ihr eine ziemlich untergeordnete Bedeutung zu; es steht aber außer Zweifel, daß sie in der Prognostik und Diagnostik der Tuberkulose mit den sonstigen Aktivitätsproben *zusammen* ein wertvolles Hilfsmittel in der Hand des Arztes bildet.

Die Technik der Senkungsreaktion ist bekanntlich recht einfach. Neben den allgemein verbreiteten Methoden von *Linzenmeier* und *Westergreen* wurde eine Unmenge von Modifikationen angegeben, welche auf eine Erleichterung der praktischen Anwendung und auf ihre Verwendbarkeit bei kleinen Blutmengen hinzielen (*Fahraeus* verwendete noch 8 ccm Blut). Die neuesten Mikromethoden konnten noch nicht in die allgemeine Praxis übergehen. Sowohl bei der Anwendung als auch bei der Bewertung der Probe muß eine ganze Reihe von Fehlerquellen berücksichtigt werden. Alter, Geschlecht, Größe der physiologischen Werte, Zeitpunkt der Blutentnahme, Temperatur, Menstruation usw. haben ihren Einfluß auf die Senkungsgeschwindigkeit. Es ist bekannt, daß bei Frauen, die nicht schwanger sind, die Senkungsgeschwindigkeit ungefähr das Doppelte der des männlichen Blutes beträgt. Vor dem 10. Lebensjahr sind diese geschlechtsbedingten Unterschiede nicht so auffallend. Die Werte der Senkungsgeschwindigkeit sind bei Kindern auch physiologisch höher als bei Erwachsenen. Nach *Katz* und *Rabinowitsch* zeigen die Morgen- und Abendwerte eine Differenz von ungefähr 2 mm, indem die Abendwerte höher sind. Hiernach kommt auch der Einfluß von Ernährung, Sonnenlicht, Bewegung gleichfalls zur Geltung. Bei nüchternem Magen erfolgt die Senkung langsamer als z. B. am Nachmittag. Medikamentöse Einflüsse sind nicht außer acht zu lassen, die Schwankungen der Zimmertemperatur haben nur bei langsamer Senkung einen Einfluß auf die Geschwindigkeit derselben. Nach *Lange-*

beckmann sei auch die Methodik der Blutentnahme wichtig, je nach dem Grad der Stauung in der zur Punktion verwendeten Vene.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist die praktische Verwertbarkeit der Senkungsprobe im Kindesalter verhältnismäßig hoch, da sich hier manche Fehlerquellen ausschalten lassen. Bedeutungsvoll sind die von *Rókay* an Kindern mit Bronchialdrüsentuberkulose vorgenommenen Untersuchungen. Die Tuberkulose der Bronchialdrüsen ist ein Krankheitsbild, das klinisch oft symptomarm ist, und öfters bildet der röntgenologische Befund die einzigste Stütze bei der richtigen Diagnosestellung. Nach *Rókay* sei die Senkungsprobe nicht nur dazu geeignet, um mit Wahrscheinlichkeit die Aktivität der Bronchialdrüsentuberkulose festzustellen, sondern sie läßt auch allgemeine Zusammenhänge zwischen Ausfall der Probe und der tuberkulotischen Erkrankung ermitteln. Er gelangt zur Feststellung, daß zwischen der Ausbreitung des peribronchialen Prozesses und der Senkungsgeschwindigkeit keinerlei Zusammenhänge bestehen. Es ergab sich, daß (in fieberfreien Fällen und wenn andere Erkrankungen auszuschließen sind) Werte über 13 mm *(Westergreen)* für die Aktivität des Prozesses sprechen und sind prognostisch ungünstig. Nach *Dehoff* besitzen wir bei den aktiven und latenten Fällen der Peribronchialtuberkulose in der Senkungsreaktion ein bisher noch nicht übertroffenes differentialdiagnostisches Mittel; wissen wir, daß hier selbst das bei der Lungentuberkulose gute Dienste leistende qualitative Blutbild versagt.

Es ist bekannt, daß zwischen Senkungsgeschwindigkeit und Schwere des tuberkulösen Prozesses ein Parallelismus besteht. Die höchsten Werte finden sich bei den exsudativen, schweren und zumeist akut verlaufenden Formen der Lungentuberkulose, die niedrigsten, von der Norm kaum abweichenden Werte werden von den rein produktiven Fällen geliefert. Unzählige Mitteilungen liegen vor, in welchen Senkungsgeschwindigkeitswerte — wenn auch nach verschiedenen Methoden bestimmt — bei verschiedenen Formen der Kindertuberkulose mitgeteilt sind. Jedoch sind diese Angaben nur von beschränkter Bedeutung, da diese Werte einer individuellen Schwankung unterliegen. *Pflüger* betont, daß es nicht genüge, den absoluten Wert allein zu berücksichtigen, darum sei die Untersuchung in Zwischenräumen von 8 bis 10 Tagen zu wiederholen. Wenn wir auch zur Zeit eine so häufige Wiederholung der Probe nicht mehr

notwendig halten, bleibt als Tatsache allgemein anerkannt, daß die Schwankungen der Werte und ihr Verhältnis zueinander bei den wiederholten Proben wichtiger sind als die einzelnen Werte an sich.

Seit im Johanneskrankenhaus eine Abteilung für Kindertuberkulose eröffnet wurde, haben wir die Senkungsprobe mit wenigen Ausnahmen bei allen aufgenommenen Kindern angestellt und dieselbe in den meisten Fällen während des Aufenthaltes im Krankenhaus nach Bedarf öfters wiederholt. Die bisher an 329 Kindern, im ganzen über 1000mal vorgenommene Senkungsprobe wurde nach der Methode von *Westergreen* zu solchen Zeitpunkten und unter solchen Umständen angestellt, daß die erwähnten Fehlerquellen weitgehend ausgeschaltet werden konnten. Beim Ablesen der Senkungswerte wurden wegen aus der Methodik bekannten Gründen die 1-Stundenwerte registriert als absolute Senkungswerte und haben dieselben den gesammelten Fällen entsprechend in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1.

Zahl der Fälle	Diagnose	Schwankungen der 1 Stundenwerte in mm	Durchschnittswerte, der Mehrzahl der Fälle entsprechend
52	Bronchialdrüsentuberkulose, latent	4— 12	10
108	Bronchialdrüsentuberkulose, aktiv	12— 30	18
6	Infiltr. epituberc.	16— 18	18
76	Infiltr. pulm. fibr.	12— 60	40
43	Infiltr. pulm. cavern.	35—120	80
22	Infiltr. exsudativa	8—180	100
4	Miliartuberkulose	6— 80	80
16	Äußere Tuberkulose I	8— 60	26
2	Äußere Tuberkulose II	14—192	—

Die Rubrik 4 enthält die der Mehrzahl der Fälle entsprechenden Durchschnittswerte, die Rubrik 3 die Schwankungen der 1-Stundenwerte, mithin die den sämtlichen Fällen entsprechenden minimalen und maximalen Grenzwerte. Wir stellen fest, daß die von uns gefundenen Werte im großen und ganzen den Angaben der Literatur entsprechen. Bei Vergleich der absoluten Werte ergibt sich als Grenzwert für latente und aktive *Bronchialdrüsentuberkulose* 12 mm, welche Zahl mit der von *Rókay* gefundenen übereinstimmt.

Der Senkungswert bei *epituberkulösen Infiltraten* beträgt nach unseren Untersuchungen 18 mm, ist also dem Senkungs-

wert der aktiven Bronchialdrüsentuberkulose gleich. *Dehoff* bekam in Fällen von epituberkulösen Infiltraten gänzlich normale Senkungswerte. Seiner Ansicht nach sei die Senkungsprobe die einzigste Methode, um die Frage zu entscheiden, ob es sich bei einem epituberkulösen Infiltrat um ein rückbildungsfähiges, nicht spezifisches Infiltrat handele. Hingegen ermittelte *Wachter* bei frischen epituberkulösen Infiltraten genau so hohe Werte als bei exsudativen Prozessen, was seiner Ansicht nach den spezifischen Charakter des epituberkulösen Infiltrates beweist. Es wäre heutzutage ein längst eingeholter Standpunkt, wollte man ausschließlich auf Grund der Senkungsreaktion Schlüsse in der Richtung ziehen, ob das epituberkulöse Infiltrat von spezifischer oder unspezifischer Natur sei. Bekanntlich spielt sich das epituberkulöse Infiltrat trotz seiner ätiologischen Spezifizität pathologisch-anatomisch im Bilde einer unspezifischen perifokalen Entzündung ab, welche Hilus- oder Hilusdrüsenherde umgibt. So läßt es sich verstehen, daß bei den epituberkulösen Infiltraten von uns gefundenen Senkungswerte den Werten bei aktiven Formen der Bronchialdrüsentuberkulose übereinstimmen.

In der Tabelle sind unter 18 Fällen von äußerer Tuberkulose 2 besonders schwere Fälle in der Gruppe II gesondert registriert, hingegen finden sich die mittelschweren und leichteren Fälle in der Gruppe I zusammengefaßt. Unter den schweren Fällen zeigte 1 Fall von Caries multiplex den höchsten Senkungswert (192 mm) unserer bisherigen Beobachtungen. Auch nach Angaben der Literatur sind die höchsten Senkungswerte bei der schweren Knochen- und Gelenkstuberkulose zu finden. In der Gruppe I der äußeren Tuberkulose haben wir vorzüglich Spondylitiden und Koxitiden untergebracht. Bezüglich der ersteren möchten wir die Bemerkung machen, daß der Senkungswert in Zusammenhang mit interkurrenten Komplikationen (Durchbruch von Senkungsabszessen) schon recht frühzeitig eine stufenweise Erhöhung aufweist eventuell noch Wochen bevor sich die Komplikation klinisch manifestieren würde. Übrigens ist diese Erscheinung auch bei gewissen Formen der Lungentuberkulose zu beobachten, andererseits ist bekannt, daß der Senkungswert in Zusammenhang mit irgendwelchen interkurrenten Erkrankungen unspezifischer Natur einen plötzlichen Abfall zeigen kann, welcher Umstand gerade für die Abdifferenzierung der interkurrenten Erkrankung von Bedeutung sein kann.

Bei der Betrachtung der Maxima und Minima der 1-Stundenwerte in der Tabelle 1 sehen wir, daß bei den klinisch schweren Formen die Minimalwerte auffallend gering sind. Dieser geringe Wert steht scheinbar nicht im Verhältnis mit der Schwere des Prozesses, mit welcher sich die hohen Werte parallel verhalten. Man findet in der Literatur wohl kaum geringe Senkungswerte bei klinisch schwerer Tuberkulose. Unlängst erschien in der Ztschr. f. Kinderh., Bd. 50, 1, die Abhandlung der russischen Autoren *Kosakow* und *Schenkmann* über die Dynamik der Senkungsreaktion. Die genannten Autoren sind bestrebt, eine Erklärung dieser geringen Senkungswerte bei schweren Fällen zu geben. Wir müssen es für wahrscheinlich halten, daß nähere Angaben über dieses Phänomen bisher nur deshalb nicht zur Mitteilung gelangten, weil es noch vielfach einer Erklärung bedarf. Ohne das Prioritätsrecht von *Kosakow* und *Schenkmann* bezweifeln zu wollen, müssen wir erwähnen, daß bei der Anstellung der Senkungsproben auch wir öfters beobachten konnten — und dafür finden sich bereits in der älteren Literatur Hinweise —, daß bei kachektischen, schwer heruntergekommenen, vor dem letalen Ausgang stehenden Kindern die Senkungsprobe, welche noch einige Tage zuvor ausgesprochen hohe Werte zeigte, nun unerwartet einen Abstieg beinahe bis zur Norm erfuhr.

Im Laufe unserer Untersuchungen berücksichtigten wir neben den absoluten (1-Stunden-)Werten die Änderungen der Senkungsgeschwindigkeit in den einzelnen Phasen der Senkungszeit, d. h. die Dynamik der Senkungsgeschwindigkeit. Im Anfang haben wir die mm-Werte der Westergreen-Methode in Intervallen von 30 Minuten abgelesen, später in 20, dann in 15 Minuten. Mit der Zeit ergab sich uns die Ablesung in 15 Minuten als die günstigste. Unter den dabei sich ergebenden Fragestellungen seien folgende erwähnt:

1. Wieviel beträgt das Maximum der 15-Minuten-Senkung?
2. In welcher Senkungsphase zeigt sich dieses Maximum?

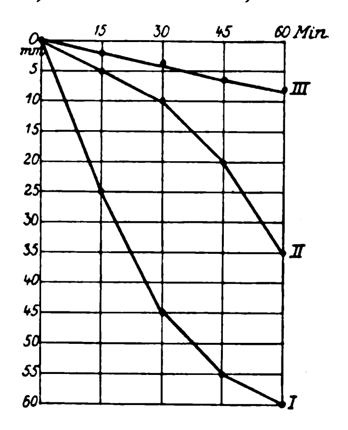
Die Werte der 15-Min.-Senkung wurden in Kurven aufgezeichnet, wie dies auch die beiden russischen Autoren und vor ihnen andere auch machten. Die Werte der 15-Min.-Senkung trugen wir auf die Ordinate, die Zeitabschnitte auf die Abszisse auf. Die danebenstehenden drei Kurven stellen die typischen Formen dar.

Kurve I zeigt für eine Stunde 60 mm. Die größte Strecke (45 mm) entfällt davon auf die erste Halbzeit, in der zweiten

Halbzeit beträgt die Senkung nur noch 15 mm. *Das Maximum der 15-Min.-Senkung zeigt sich in der ersten Senkungsphase; dies ist für die schweren Formen der Tuberkulose charakteristisch.*

Kurve II stellt einen Senkungswert von 35 mm dar, wovon auf die erste halbe Stunde nur 10 mm (5,5) entfallen, auf die zweite halbe Stunde schon 25 mm (10,15). *Das Maximum der 15-Min-Senkung fällt hier auf die zweite Senkungsphase. Das charakterisiert die klinisch leichten und prognostisch günstigen Formen der Tuberkulose.*

Kurve III zeigt in allen vier Phasen eine Senkung von 2 mm mit einem absoluten Wert von 8 mm; wir sehen also, die Senkungsgeschwindigkeit bleibt innerhalb einer Stunde völlig gleichmäßig. *Diese gleichmäßige Senkung kennzeichnet die terminalen Phasen der Tuberkulose und ist auch für die physiologischen Verhältnisse charakteristisch.*



Wir haben auf unserer Station die 15-Min.-Werte der Blutkörperchensenkung in 52 Fällen aufgezeichnet. Die Resultate sind aus der anfolgenden Tabelle 2 ersichtlich:

Tabelle 2.

Zahl der Fälle	Klinisch	Maxima der 15 Minutensenkung im Anfang der Senkungszeit	Maxima der 15 Minutensenkung am Ende der Senkungszeit	Gleichmäßige Senkung
20	leichte	2	17	1
32	schwere	20	2	10

Die von uns gefundenen Resultate beweisen, daß die Untersuchung der Dynamik der Senkungsgeschwindigkeit an Bedeutung der Untersuchung der absoluten Werte zum mindesten gleichkommt. Zweifellos können feinere Differenzen nur durch die Berücksichtigung der Dynamik zum Vorschein gebracht werden; so können wir mit Hilfe der Dynamik z. B. zwei Fälle mit dem Senkungswert von 25 mm voneinander trennen, indem derselbe absolute Wert bei dem einen einem prognostisch gün-

stigen, leichten, beim anderen einem schweren, prognostisch ungünstigen Prozeß entspricht.

Die beiden russischen Autoren sind bestrebt, Untersuchungen über das vegetative Nervensystem bei der Erklärung der Dynamik der Senkungsgeschwindigkeit und für ihre Anwendung in der Diagnostik der Kindertuberkulose heranzuziehen. Gestützt auf die Untersuchungen von *Guth* stellen sie fest, daß die vegetative Konstitution, die Senkungsprobe und ihre Dynamik ein paralleles Verhalten zeigen. Die Tatsache, daß bei schwerer Tuberkulose oft geringe Senkungswerte vorhanden sind und dabei die Senkungsgeschwindigkeit gleichmäßig ist, erklären die Verfasser mit der Wirkung der Tuberkulose auf das vegetative Nervensystem. Die für die schweren exsudativen Formen charakteristische sympathikotonische Konstitution schlägt beim weiteren Schlimmerwerden der Krankheit in eine Vagotonie um (die Vagotonie ist bezeichnend für die leichte, produktive Form). Dementsprechend verändert sich auch der absolute Wert der Senkungsreaktion. Die Faktoren, welche diesen Mechanismus und diese Veränderungen bedingen, sind völlig unbekannt.

Die Untersuchungen von *Kosakow* und *Schenkmann* über die vegetativen Reflexe haben zwar ihre Bedeutung für die Erforschung der Pathologie der Tuberkulose, doch ist es unwahrscheinlich, daß die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Senkungsreaktion und vegetativem Nervensystem zur Verwendbarkeit der Senkungsreaktion beitragen würde. Unsere Untersuchungen führen uns zur Schlußfolgerung, daß die Senkungsgeschwindigkeit und die Dynamik derselben auch ohne Berücksichtigung der vegetativen Reflexe in der Diagnostik und Prognostik der Kindertuberkulose mit demselben Erfolg verwertet werden kann.

Literaturverzeichnis.

Fahraeus, Biochem. Ztschr. 1918. 89. — *Westergreen,* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 26. 577. — *Lincenmeier,* Münch. Wschr. 1923. 40. — *Katz* u. *Rabinowitsch-Kempner,* Ztschr. f. Tbc. Bd. 38. 401. — *Langebeckmann,* Beitr. z. Kl. d. Tbc. Bd. 66. 172. — *Rókay,* Klin. Wschr. 1922. 46. — *Dehoff,* D. med. Wschr. 1923. 18. — *Wachter,* D. med. Wschr. 1924. 21. — *Pflüger,* Ztschr. f. Tbc. 41. 335. — *Berliner,* Klin. Wschr. 1925. 43. — *Kosakow-Schenkmann,* Z. Kinderh. Bd. 50. H. 1. 1930.

II. internationaler Kongreß für Kinderheilkunde in Stockholm vom 18.—22. August 1930.

Von

Professor RICHARD HAMBURGER.
Berlin.

(Schluß.)

R. Moreira (Porto Allegre, Brasilien): *Die Psyche des Neugeborenen und ihre Änderungen.* Aufforderung, sich für die Entwicklung der geistigen Regungen beim Säugling zu interessieren.

R. Fischl (Prag): *Zur Sklerodermiefrage.* Demonstration eines Präparates echter Sklerodermie. Ein anderer Fall von subkutaner Fettgewebsnekrose zeigte neben diesem Befunde entzündliche Reaktionen, Fibroblasten- und Riesenzellenbildung. Klinisch fand sich eine höckrige Beschaffenheit des Unterhautfettes, auch an den nicht infiltrierten Stellen, starke Venektasie der vorderen Brustwand, schwere Dyspnoe und dunkelbraunes Hautkolorit sowie Milz- und Lebervergrößerung. Die Röntgenaufnahme und direkte Untersuchung eines entnommenen Hautstückchens ergaben ausgedehnte Herde von vorwiegend phosphorsaurem Kalk. Experimentell ließ sich durch Trauma in der Haut von Meerschweinchen eine ähnliche Reaktion nicht erzeugen. Auch die Haut von 3 Skleremfällen zeigte neben Nekrosen im Subkutanfett interstitielle Entzündung in den Fettläppchen und bei einem Kinde Kalkeinlagerung in die Zellinfiltrationen. Vortr. möchte an der i. a. angenommenen Ätiologie des Geburtstrauma zweifeln und das Augenmerk auf weitergehende Gesichtspunkte lenken.

M. Acuña u. *P. Winocur* (Buenos Aires): *Die physiologischen Werte für den Cholesteringehalt des Blutes beim Kinde.* Mit der Methode von *Bloor-Sacket* wurde in systematischen Untersuchungen festgestellt, daß der Cholesteringehalt des Neugeborenen am niedrigsten, mit zunehmendem Alter sich den höheren Werten des Erwachsenen nähert (1,03‰ beim ganz jungen Kind, bis 1,49‰ im Alter von 14 Jahren). Trotz des höheren Cholesteringehaltes der Kuhmilch ist der Bluttiter beim Brustkinde höher als beim Kuhmilchernährten.

M. Acuña u. *S. Bettinotti* (Buenos Aires): *Diabetes beim Kinde.* 3 Fälle, nichts Neues.

M. Acuña u. *M. Th. Vallino* (Buenos Aires): *Eitrige Pleuritis beim jungen Kinde.* Die Methode entleerender Punktionen und nachfolgender Spülungen mit Optochin, eventuell Pneumokokkenserum, ergibt die besten Resultate und erweist sich manchmal als ausreichende Behandlung. Mußte trotzdem die Rippenresektion vorgenommen werden, so waren die Aussichten der so vorbehandelten Kinder erheblich viel besser als der mit sofortiger Rippenresektion, bei der von 9 Behandelten 5 starben. Warnung vor Rippenresektion bei noch bestehender Pneumonie. Beobachtungen an nur 20 Fällen.

A. Ferera Y Prats (Madrid): *Lungenchirurgie beim Kinde.* Die Phrenikusektomie bei Lungentuberkulose wird sehr empfohlen; von der Thorakoplastik vor dem 15. bis 18. Lebensjahr, wenigstens als totaler Th.-P. wird abgeraten. Für die Behandlung der Empyeme wird die Dringlichkeit eines Eingriffs vom Vorhandensein der verschiedenen Erreger (in absteigender Reihe: Streptokokken, Pneumokokken, Mischinfektion und schließlich reine

Staphylokokken) abhängig gemacht. Vor Abklingen des primären Lungenprozesses beschränkt sich Vortr. auf Punktionen; erst nach Schwinden der Pneumonie Rippenresektion mit exaktem Verschluß der Drainagewunde und Anbringung einer Heberwirkung am äußeren Ende des Drains, der in einen Behälter mit Flüssigkeit eintauchen soll. 6 Fälle mit Bronchoektasie wurden mit Phrenikusektomie behandelt, die hierbei lebhaft angeraten wird.

L. de Castro Freire (Lissabon): *Milzexstirpation bei M. Werlhoff.* Ein 8 jähriges Mädchen mit typischen Symptomen, ohne Milzvergrößerung, wurde operiert. Kurz nach der Operation starker Thrombozytenanstieg, der dann allmählich etwa auf die Normalzahl zurückgeht. Im Verlaufe der nächsten 2 Jahre werden zwei kleinere fieberhafte Infektionen gut überstanden, hingegen erliegt das Kind einer dritten, schwereren, kurz darauf folgenden fieberhaften Erkrankung unter starkem Nasenbluten, Bluterbrechen und Hauterscheinungen. Zwei weitere, an M.W. erkrankte Mädchen, nahe der Pubertät, zeigten mit weiterer Pubertätsentwicklung einen so weitgehenden Rückgang der Symptome, daß die beabsichtigte Milzexstirpation aufgeschoben wurde und schließlich unterblieb. 3—4 jährige Beobachtung bestätigte die Annahme des Vortr., daß die Pubertät oft eine Besserung bzw. Heilung der Blutungsbereitschaft herbeiführt, die man nicht etwa einer in diese Zeit fallenden Milzexstirpation zuschreiben darf.

M. Vargas (Barcelona): *Beitrag zur Anatomie der Zuckerkrankheit.* Im Pankreas fand sich eine allgemeine fettige Degeneration und Zellnekrose, die besonders auch die *Langerhans*schen Inseln betraf. Daneben fanden sich noch pathologische Veränderungen in der Leber, den Nieren, den Nebennieren und den Lymphknoten, die im Original nachzulesen sind. Die im Vordergrund stehenden Pankreasveränderungen stützen die Theorie der pankreatischen Entstehung des Diabetes mellit.

Diskussion zu den Vorträgen über Fettnekrose und Empyem.

Unshelm (Hamburg) möchte für die Entstehung der Nekrose des subkutanen Fettes doch dem Geburtstrauma eine erhebliche Bedeutung zuschreiben. Bei 4 von 5 seiner Fälle kam es ganz entschieden in Frage, da es genau den Stellen von Zangendruck entsprach. Zunächst lagern sich in solchen Stellen offenbar Fettsäuren bzw. Seifen ab; schließlich werden Kalkseifen darin gefunden (s. Pankreasfettnekrose).

Fischl (Prag): Das Geburtstrauma ist für einzelne Fälle nicht in Abrede zu stellen, reicht aber für andere nicht aus. *F.* denkt an eine Dysfunktion des Pankreas und fordert genauere Untersuchung einschlägiger Fälle.

Flesch (Budapest): Die Erfolge bei der Behandlung von Säuglingsempyemen sind schwierig zu beurteilen, da sie vom Alter, vom Erreger und davon abhängen, ob das Empyem sympneumonisch oder metapneumonisch ist oder ein Teilsymptom einer allgemeinen Sepsis. Angewandt wurden Punktionen mit Optochinspülungen, Autopyotherapie und auch geschlossene Drainage. Bei jeder Methode gab es geheilte und unbeeinflußte Fälle. Vor breiten Eröffnungen muß man sich jedenfalls hüten.

Abraham (Frankfurt a. M.) hat mit der Spülbehandlung mit Optochin bei Empyem keine guten Erfahrungen gemacht; alle Fälle kamen danach zur Operation, die fast immer, auch bei den schwersten zur Heilung führte. (S. Ausführung von *Acuña* u. *Vallino* über die Bedeutung der Vorbehandlung vor der Operation.

R. Goldmann (Iglau): *Die Bedeutung der Entzündung der Nasennebenhöhlen für die Pathologie des Kindesalters.* Bei der Rhinitis acuta ist die Entzündung der Nasennebenhöhlen eine geläufige Teilerscheinung. Bei den akuten Infektionskrankheiten wie der Influenza, den Masern, gelegentlich auch bei Scharlach, Diphtherie und Windpocken ist die Nasenbeteiligung in Form eines serösen Schnupfens in der Inkubation ein gewöhnliches Vorkommnis. Das Hauptsymptom des Keuchhustens, nämlich der krampfhafte Husten soll durch den Reiz des in den Rachen abfließenden Nasensekretes, dessen Hauptmenge aus den Nebenhöhlen stammt, hervorgerufen sein. Die Nasennebenhöhlen bilden weiter den Ausgangspunkt für Kontaktinfektionen benachbarter Schleimhäute und sind auch als Herd generalisierter Infektionen (Polyarthritis, Pyelitis, Nephritis usw.) ständig zu beachten.

A. D. Kaiser (Rochester): *Die Beziehungen der Tonsillen und Adenoide zu den Infektionen der Kinder.* Die Untersuchungen stützen sich auf Beobachtungen an über 4000 operierten Kindern, die sich über eine Zeit von 10 Jahren erstrecken; mit ihnen wird etwa die gleiche Zahl Nichtoperierter verglichen. Alle Kinder standen unter annähernd gleichen Lebensbedingungen und wurden 1 Jahr, 3 und 10 Jahre nach der Operation nachuntersucht, gleichzeitig mit den Kontrollkindern. Von den wichtigsten Vergleichszahlen seien erwähnt: Otitis media kommt bei Operierten etwas seltener vor als bei nicht Operierten. Akuter Gelenkrheumatismus und nachfolgende Herzerkrankung kam um ein Drittel seltener bei den operierten Kindern vor. Am günstigsten scheint der Einfluß der Operation auf die Entstehung der Nephritis zu wirken, da die Zahl der Erkrankungen bei den Nichtoperierten um zwei Drittel größer war als bei der anderen Gruppe. Auf Masern und Tuberkulose war ein Einfluß nicht festzustellen, während bei Chorea, Bronchitis, Pneumonie und Sinusitis die Nichtoperierten eine geringere Erkrankungsziffer zeigten als die Operierten.

I. Syk (Stockholm): *Zum Studium der tonsillogenen Überempfindlichkeit.* Bericht über 2350 selbstoperierte Fälle, unter denen bei 95% die Beschwerden gebessert sein sollen. Die bedeutsamste Wirkung des Eingriffs soll in der Herabminderung der Reizempfindlichkeit der Schleimhäute beruhen. Ferner betont Vortr., daß die unvermeidlichen Infektionen der oberen Luftwege nach der Operation den schweren Krankheitstypus, durch den früher die banalen Infektionen der Kinder ausgezeichnet waren, verloren haben. Die Operation bei Säuglingen ist weniger wirksam, da sich an den Wundstellen häufig neues lymphoides Gewebe entwickelt. Es ist schwierig, sich im lymphoiden Gewebe eine Schutzvorrichtung vorzustellen.

Diskussion zum Thema der Erkrankungen der Nasen- und Rachenorgane.

I. Syk (Stockholm) möchte den Befund *Kaisers* über häufige Erkrankung der Lungen und Bronchien nach Tonsillektomie nicht bestätigen. Er bestreitet überhaupt den prophylaktischen Einfluß der Operation außer in der Richtung einer erhöhten Resistenz der Schleimhäute des Nasenrachenraumes sowie der Bronchien. Er tritt für Totalexstirpation ein.

A. D. Kaiser (Rochester) besteht darauf, daß genaue Untersuchungen und Vergleiche für die ungünstige Einwirkung der Tonsillenoperation auf die Sinus und die Bronchien sprechen. Die Operation wird häufig indikationslos ausgeführt.



Ygberg (Stockholm): Sinusitis bei Kindern ist oft schwer zu diagnostizieren. Abgesperrte Empyeme der Nebenhöhlen verursachen nicht selten Vormittagskopfschmerzen. Die Therapie kann meist konservativ sein. Sinusitis bei Tonsillektomierten ist leichter zu diagnostizieren, und dieser Umstand erklärt vielleicht die Befunde *Kaisers*.

I. Svejcar (Bratislava): *Osteoperiostitis am Hinterkopf syphilitischer Säuglinge unter dem Einfluß von Staphylokokkeninfektionen.* Bei Pyodermien oder phlegmonösen Entzündungen des Hinterhauptes luetischer Säuglinge fand sich an der Hinterhauptsschuppe in der Gegend des Hautdefektes eine höckerförmige Verdickung des Knochens, die sich als Ostitis und Periostitis erwies. Sie fand sich nur bei syphilitischen Säuglingen und wird als Reaktion der Grundkrankheit auf die Sekundärinfektion aufgefaßt.

F. Schleißner (Prag): *Graphische Darstellung endogener Wachstumsstörungen im Somatogramm.* Angabe einer Tabelle zur graphischen Darstellung von Körperlänge und Gewicht in der Art des *Pirquet*schen Meßbandes, die bei entsprechenden Eintragungen deutlich Wachstumsanomalien, therapeutische Einflüsse auf das Gewicht usw. erkennen läßt.

E. Cacace (Neapel): *Begriff und Entwicklung der Nipiologie.* Die Nipiologie (besser schon Nepiologie), d. h. die Kenntnis von dem noch nicht (νη-ἔπος-εἰπεῖν) sprechenden Kinde, beschäftigt sich mit den physiologischen, pathologischen, soziologischen usw. Bedingungen, unter denen das Kind sich in der oben bezeichneten Altersperiode befindet. (Also ein Versuch, eine Säuglingsheilkunde von der Kinderheilkunde abzugrenzen. Ref.)

Diskussion.

L. F. Meyer (Berlin): Empfehlung des Somatogramms, besonders für graphische Darstellung des Erholungserfolges sowie fortlaufende Beobachtung derselben Kinder.

Samuel D. Bell und *Z. Eriksson* (New York): *Übertragung von spezifischer Überempfindlichkeit von Mutter auf Kind.* Mit dem Serum von fünf an Asthma und von fünf an Heufieber leidenden schwangeren Frauen ließ sich Überempfindlichkeit auf die Haut normaler Erwachsener übertragen. Das Nabelschnurblut und das Blut der Neugeborenen ließ sensibilisierende Antikörper völlig vermissen.

Moreira (Porto Allegre): *Exsudative Diathese und Allergie.* Vermutungen über Zusammenhänge.

A. Ylppö (Helsingfors): *Über die Variationen des Gewebsturgors bei Kindern in physiologischen und pathologischen Zuständen.* Bei Prüfung des Turgors der Säuglinge mittels des Taschenelastometers von *Schade* bei einer Belastung von 25 g, zeigte sich beim normalen wie beim medikamentösen Schlaf eine Herabsetzung des Turgors; ebenso bei kurzen Quarzlampenbestrahlungen. Längere Bestrahlungen, die zu Hyperämie führten, sowie andere Erytheme zeigten Vermehrung des Turgors auf Grund starker Füllung der Blut- und Lymphgefäße. Selbst ganz kurze Durchfälle können den Turgor stark herabsetzen.

W. Stefko (Moskau): *Zur Pathologie der Inanition im Kindesalter. Der Ernährungsfaktor beim Kropfproblem.* Bei der Untersuchung zahlreicher russischer Kinder und Jünglinge unterscheidet Vortr. neben normalen Konstitutionstypen solche mit Entwicklungsstörungen, die zum größten Teil zu einer

Form gehören, die er dystrophischen Infantilismus nennt, und bei denen in 82 % ein deutlicher Hinweis auf durchgemachten, schweren Hunger zu finden ist. Beim Hungerzustand sind die Geschlechtsdrüsen im Kindesalter sehr empfindlich. Mit dem allgemeinen Nahrungsmangel und dem an spezifischen Geschlechtsvitaminen (E) ist die starke Verbreitung des Hypogenitalismus und des dystrophischen Infantilismus unter der heutigen russischen Jugend zu erklären.

Die Veränderung der Schilddrüse beim Hunger besteht in erster Linie in einem energischen Resorptionsprozeß des Kolloides aus den Follikeln. Bei chronischer Unterernährung kann bei einem Teil der Fälle die Veränderung als Struma diffusa parenchymatosa angesprochen werden, meist mit nicht erheblicher Vergrößerung der Schilddrüse einhergehend, aber mit Atrophie des follikulären Apparates und jedenfalls ohne Speicherung wirksamer Substanzen. Infolgedessen fand Vortr. unter 1800 Jugendlichen vom 15. bis 19. Jahre, die eine längere Hungerperiode durchgemacht hatten oder unter Unterernährung lebten, in 2,9 % Hypothyreoidismus, in 5,5 % Eunuchoidismus, in 6,3 % andere Störungen des endokrinen Systems; die Pubertätshyperplasie der Schilddrüse war auf 0,3 bis 0,7 % beschränkt. Der Thymus geht bei Hungern in ein hauptsächlich lymphatisches Organ mit degenerativen Erscheinungen in den Markzellen und in den *Hassal*schen Körperchen über. Die Beobachtungen des Vortr. für die Bedeutung mangelhafter (eiweiß- und vitaminarmer) Ernährung für die Entstehung der Struma werden auch anderweitig bestätigt.

C. G. Grulee und *H. N. Sanford* (Chicago): *Der intraperitoneale Injektionsweg bei der Behandlung kranker Kinder.* Vortr. treten für die intraperitoneale Injektion zur Beibringung von Flüssigkeiten, nicht nur von 5 %iger Dextrose-Lösung, als ideale Methode bei Dehydratation, sondern auch bei Infektionen wie Pneumonie, Tonsillitis und Pyelitis ein. Sie glauben, daß das Herz auf diesem Wege weniger in Mitleidenschaft gezogen würde als bei intravenöser Applikation. Auch die Bluttransfusion kann so erfolgreich stattfinden, besonders wenn die Venen eng sind und wiederholte Transfusionen nötig werden. Sie empfehlen die Methode auch zur antiluetischen Behandlung besonders bei den Fällen, wo eine rasche Wirkung erwünscht ist. Serumapplikation auf diesem Wege wird besonders für Fälle mit toxischer Myokarditis empfohlen. Auch kolloidales Eisen ist so vorteilhaft, besonders in Verbindung mit Blutinjektionen, beizubringen.

C. A. Aldrich (Chicago): *Behandlung der akuten zerebralen Komplikationen bei der Nephritis.* Vortr. behandelt in seinen Ausführungen die akuten zerebralen Komplikationen der Nephritis, zu denen er außer Krämpfen und Koma, die nicht immer vorhanden sind, andere Anzeichen wie Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel oder Sehstörungen rechnet, und die er in jedem Falle neben arterieller Blutdruckerhöhung findet. Diese Symptome rechnet er zur eklamptischen Urämie und will sie streng von der terminalen Form der Urämie getrennt sehen.

28 Patienten wurden nach drei Methoden behandelt: 3 Kinder wurden bei beschränkter Flüssigkeitszufuhr mit Schwitzkuren und starken Abführmitteln behandelt, um sie zu entwässern; 9 Kinder konnten nach Belieben trinken und bekamen keine Abführmittel oder Schwitzkuren; 16 konnten reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen und erhielten große Dosen von Magnesiumsulfat zum Einnehmen. Alle Kinder mit Koma oder Krämpfen erhielten



zunächst intravenöse Injektionen von hypertonischen Lösungen, deren Wirkung sofort sehr günstig war.

2 von 3 Kindern der ersten Gruppe, die ohne komatöse Symptome in Behandlung kamen, bekamen während dieser Behandlung Koma und Krämpfe; sie konnten durch intravenöse Injektionen gerettet werden; das dritte starb rasch.

Die 9 Kinder der zweiten Gruppe besserten sich alle; eins davon verzögert und eins unter Auftreten von Krämpfen, die sich aber durch intravenöse Therapie beseitigen ließen.

Von der dritten Gruppe (16) genasen alle Patienten. 4 wurden komatös und wurden intravenös behandelt. Das vierte Kind mit Koma wurde erfolgreich mit starker Flüssigkeitszufuhr und oraler Magnesiumsulfatzufuhr behandelt. Magnesiumsulfat bei oraler Zufuhr beschleunigt die Blutdrucksenkung und Genesung; dabei entwickelten sich erst häufige Stühle nach Schwinden der Ödeme.

Auf Grund dieser Beobachtungen besteht die Behandlung der Nephritis jetzt in folgender Form: I. Bei nicht Komatösen große Flüssigkeitszufuhr und Verabfolgung einer gesättigten Lösung von Magnesiumsulfat in Mengen von 30—200 g Substanz pro Tag bis zum Sinken des Blutdrucks und Besserung der Symptome. II. Kinder mit bereits bestehendem Koma oder Krämpfen: langsam intravenöse Injektionen mit 2%iger Magnesiumsulfatlösung bis zur Blutdrucksenkung auf eine ungefähr normale Druckhöhe; danach Behandlung wie bei den nicht komatösen Kindern.

S. Wateff (Sofia): *Die klinischen Beobachtungen über die Wirkung des Pituglandols bei gewissen oligophrenischen Zuständen im Kindesalter.* Vortr. hat bei der Behandlung dystrophischer Zustände mit Pituglandol beobachtet, daß dabei Aufregungszustände und Schlaflosigkeit günstig beeinflußt wurden. Er hat deswegen Kinder mit allen möglichen Störungen des Zentralnervensystems, auch psychischer Natur, die er alle als Oligophrenie bezeichnet, behandelt. Pituglandol oder Hypophysin wurde 1—2mal täglich in Mengen von 0,5—1 ccm subkutan eingespritzt. Eine Kur dauerte 12 oder mehr Tage. Zusammenfassend wird gesagt, daß die Wirkung des Pituglandols sich äußerte: beruhigend bei Aufregungszuständen und Schlafstörungen, gewichts- und wachstumssteigernd bei atrophischen und in der Körperentwicklung zurückgebliebenen Kindern. Die gestörte psychische Entwicklung des Kindes wird zu normalem Verhalten angeregt, die übermäßige Salivation wird beseitigt. Die beiden letzten Angaben beziehen sich zum Teil auf mongoloide und mikrozephale Typen sowie auf Enzephalitis, zerebrale Hemiplegien und imbezille Kinder. Bei allen wird zu frühzeitiger Behandlung geraten.

K. Waltner (Szeged): *Therapeutische Versuche mit Kobalt.* Das Metall und einige seiner Salze üben, besonders im Tierversuch, einen Reiz auf die Erythropoese aus, so daß eine ausgesprochene Polyzythämie und Polychromämie entsteht. Bei 21 Kindern mit sekundärer Anämie, die mit einigen Zentigrammen des pulverisierten, reinen Metalls behandelt wurden, zeigten 14 nach 4—5 Wochen währender Behandlungsdauer eine Zunahme der roten Blutkörperchen um durchschnittlich 32,5% (bei Anfangswerten von etwa 3,3 Millionen). Der Hämoglobingehalt blieb unbeeinflußt. Ähnlich wie Arsen soll das Kobalt auch eine allgemeine roborierende Wirkung haben. Vortr. regt zu Nachuntersuchungen an.

Diskussion zum Vortrag Wateff:

Pollak (Prag) gibt den Einfluß von Inkreten auf gewisse Formen von Psychosen und Defektzuständen zu. Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems gehen nicht selten mit kapillarmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Hautgefäße einher. Einwand gegen die Einbeziehung von Mongolismus, Idiotie, zerebraler Kinderlähmung unter den Begriff der Oligophrenie.

H. Hentschel (München): *Untersuchungen über den Ergosterinhaushalt.* Während des Wachstums und der Entwicklung des Gehirns nimmt der Gesamtsteringehalt fortlaufend prozentisch deutlich zu; so zum Beispiel beträgt bei einem Fötus des 6. Monats das Hirngewicht 71,5 g mit einem Steringehalt von 0,15 g, während im Hirn eines erwachsenen Mannes von 1518 g 22,7 g Gesamtsterin gefunden wurde. Im Gegensatz dazu nimmt der Ergosteringehalt des Gehirns prozentisch fortlaufend ab. Umgekehrt ist das Verhalten der Sterine in der Haut, wo gegenüber eine Menge von 1,2 g für 100 g Trockensubstanz beim Fötus der Wert nur noch 0,367 g-% in der Erwachsenenhaut ausmacht. Der Ergosterinanteil erfährt aber mit zunehmendem Alter eine deutliche Zunahme. Für 100 g Trockensubstanz fand Vortr. beim Fötus 0,6 mg-%, beim Neugeborenen 0,97 und beim Erwachsenen 1,5 mg-% oder in Gewichtswerten in der Haut des Frühgeborenen insgesamt 0,097 mg, in der des Neugeborenen 0,87 mg, in der Haut des Erwachsenen von 70 kg Gewicht 18,7 mg Ergosterin.

E. Unshelm (Hamburg): *Blutcholesterinkurven nach Belastung mit Fetten.* Beobachtungen der Blutcholesterinkurve unter Belastung mit Triolein, einem cholesterinfreien Fett, nach der Mikromethode von *Szent-György.* Auf perorale Zufuhr von 1—2 g Triolein pro Kilo Körpergewicht steigt das Gesamtcholesterin im Blut um 20—30% an. Ein Parallelismus der Kurven von freiem und Estercholesterin konnte nicht immer gefunden werden. Das Maximum der Cholesterinerhöhung fand sich nach 3—6 Stunden. Die Erhöhung des Blutcholesteringehaltes nach Triolein läßt nicht den Schluß zu, daß die Ölsäure die Muttersubstanz für das Cholesterin ist. Die Schlüsse, die Vortr. aus dem stark erhöhten Cholesteringehalt bei einem Fall von Lipoidnephrose und einem nephroseähnlichem Krankheitszustand zieht, sind zurückhaltend.

Bloch (Kopenhagen): *A-Vitaminmangel und Zahnanomalien beim Menschen.* Vortr. hat die Frage untersucht, ob Vitaminmangel ähnlich wie im Tierversuch die Beschaffenheit des menschlichen Gebisses beeinflusse. Als besonders geeignetes Material standen ihm 64 Kinder in einer Blindenanstalt zur Verfügung, die während des ersten Lebensjahres bzw. im zweiten an sicherer Keratomalazie gelitten hatten. Es wurden noch die ausgeschaltet, bei denen Rachitis oder Tetanie vorgelegen hatten. Das Ergebnis der Untersuchungen war, daß A-Vitaminmangel beim Menschen keinen Einfluß auf Deformationen oder Verkalkung, auch nicht auf die Disposition des Gebisses zu Karies. hatte. Dasselbe gilt wahrscheinlich für die Vitamine B und C. Zahnveränderungen durch rachitogene Einflüsse sieht Vortr. als gesichert an. Die Tierversuche lassen sich nicht ohne weiteres auf die menschlichen Verhältnisse übertragen. Die Hauptursache für Zahnanomalien beim Menschen sind Störungen des Mineralstoffwechsels während der Verkalkungsperiode, die für die Schneidezähne (beim bleibenden Gebiß) in die ersten Lebensmonate entfallen, für die Backzähne in diese Zeit und noch in den letzten Anteil der Fötalperiode.

I. C. Spence (Newcastle, England): *Beobachtungen bei Xerophthalmie und Nachtblindheit aus Ernährungsgründen.* Bericht über 17 Fälle im Verlauf von 12 Monaten. Bei den Erwachsenen trat gewöhnlich nur Nachtblindheit ohne Xerose und Bitotsche Flecke auf; je jünger der Patient, um so größer die Gefahr der nachfolgenden schweren Keratomalazie; immerhin zeigten auch drei Erwachsene Xerose und beginnende Keratomalazie. Bei allen Patienten keinerlei Zeichen von Rachitis oder anderen Avitaminosen, in der Ernährung Mangel an tierischem Fett und Fleisch; zwei Patienten aßen täglich ein Ei, ohne daß der Ausbruch der Krankheit verhindert wurde. Die weitere Untersuchung von 99 Familienmitgliedern bei etwa gleicher Kost ergab keine Häufung von Infektionskrankheiten bei ihnen, hingegen auffällig viele bakterielle Hauterkrankungen, die bei antikeratomalazischer Diät zur Abheilung kamen. Es fiel außerdem die starke Ausscheidung von Epithelzellen im Urin der Kranken auf. Vortr. schließt daraus, daß einmal die Epitheliurie charakteristisch für A-Mangel ist, und daß dieser Ernährungsdefekt keinen Einfluß auf das Wachstum und eine allgemeine antiinfektiöse Resistenz, die auf anderen Defekten beruhen muß, hat.

Diskussion:

R. Hamburger (Berlin): Eine intensive antikeratomalazische Diät bewirkte bei einem 5jährigen Kinde mit sogenannter skrofulöser Keratokonjunktivitis mit Hornhautgeschwüren und starker Eiterung Heilung in etwa 3 Wochen, nachdem Lokalbehandlung seitens Ophthalmologen erfolglos war. Vorschlag antikeratomalazischer Behandlung bei allen infektiös bedingten Zuständen des Auges zur Erzielung einer maximalen antibakteriellen Resistenz der Gewebe des Auges.

II. Referatthema: Physiologie und Pathologie des thymo-lymphatischen Systems.

Vorträge der Referenten.

J. A. Hammar (Uppsala): *Über die Grundlagen der Lehre des sogenannten Status thymico-lymphaticus.* Die Annahme, daß die Thymusdrüse schon um das 2. Lebensjahr oder noch früher der Rückbildung anheimfiele, ist zweifellos nicht zutreffend. Die normalen Varianten des Gewichtes sind außerordentlich groß und schwanken beim Neugeborenen etwa zwischen 7 und 25 g, bei der Höchstentwicklung des Organs zur Zeit der Pubertät zwischen 19 und 43 g; beim Erwachsenen von 25 bis 30 Jahren gibt es Thymusdrüsen bis zu einem Gewicht von 51 g, ohne daß eine solche Thymus als pathologisch anzusehen wäre. Wie bekannt, steht die Thymusgröße in einer sehr engen Beziehung zum allgemeinen Ernährungszustand, so daß das Thymusorgan von bei voller Gesundheit gestorbenen Menschen i. a. groß ist. Die „Thymuspersistenz" ist also keine Anomalie, sondern der normale Zustand des Organs. Allerdings kommt der voll entwickelte Zustand, infolge seiner außerordentlichen Empfindlichkeit gegen Allgemeinstörungen, bei Tod durch Krankheit nur ganz ausnahmsweise zum Vorschein. Wie empfindlich das Organ in seiner Reaktion auf Ernährungsstörungen ist, geht daraus hervor, daß 9tägiges akutes Hungern imstande ist, das Thymusparenchym beim Kaninchen auf ein Zehntel des Normalen zu vermindern. Chronische Unterernährung, z. B. von 1monatiger Dauer, reduzierte das Parenchym beinahe auf 2 pro Mille des Normalen. Der Grund für die oft

sehr schnell verlaufende Größenverminderung des Thymusparenchyms ist vor allem in dem Schwund der Lymphozyten zu sehen, die normalerweise das epitheliale Retikulum, besonders der Thymusrinde, infiltrieren. Die häufig ganz unscheinbaren Reste des Parenchyms behalten aber anscheinend immer ihre Regenerationsfähigkeit. Auch die großen menschlichen Drüsen zeigen im Verhältnis der Menge des Parenchyms, der Rinde und des Marks sowie der Beschaffenheit und Zahl der Hassalschen Körperchen keine Abweichung von der Norm. Ebenso ist das verhältnismäßige Überwiegen des Marks über die Rinde, die in neuerer Zeit unter dem Begriff der Markhyperplasie als Zeichen des Status thymicus gedeutet wurde, ein bei der Altersinvolution der menschlichen Thymus normaler Zustand. Die Lehre vom Status thymicus als zirkumskripter Konstitutionsanomalie beruht also auf falschen Vorstellungen von der normalen Größe und Bau der Thymus. Trotzdem kommt eine anormale Zunahme des Thymusgewebes vor, z. B. hat die Kastration oder die Entfernung der Nebennieren oder Zufuhr von Schilddrüsensubstanz in bestimmten Mengen eine solche Wirkung. Aber hier handelt es sich offenbar um sekundäre Einflüsse, die mit einer angeborenen Konstitutionsanomalie nichts zu tun haben.

Ähnlich steht es mit dem echten lymphoiden Gewebe, das in seinen einzelnen Anteilen stark schwankt. Gaumentonsillen und Peyersche Haufen zeigen häufig eine auffällige Selbständigkeit, und selbst unter einem großen unter diesem Gesichtspunkt untersuchten Tiermaterial zeigt sich, daß nur sehr selten bei einem Tier mehr als durchschnittliche oder unterdurchschnittliche Werte für das gesamte lymphoide Gewebe gefunden werden, wenn man etwa Gaumentonsillen, Lymphdrüsen, die weiße Milzpulpa und die intestinalen lymphoiden Gebilde in Betracht zieht. Beweise für eine Suprematie der Thymus über das lymphoide System lassen sich schwerlich finden. Wenn man noch bedenkt, daß eine zur Zeit der Pubertät hervortretende normale oder Altersinvolution auch den echt lymphoiden Gebilden, so auch der weißen Milzpulpa zukommt, so sind alle diese Beobachtungen dem Begriff eines konstitutionellen Status lymphaticus wenig günstig. Wo Vergrößerungen innerhalb des thymico-lymphatischen Systems wirklich vorliegen, ist zur Zeit kein Grund vorhanden, sie anders als sekundärer Natur zu betrachten. Auch die sogenannten Mors thymica ist kein Tod wegen, sondern mit Thymusvergrößerung, bei dem uns das Grundleiden noch unbekannt, die Thymus im übrigen meistens normal und nur ausnahmsweise hyperplastisch ist. Zu dem Vortrag gehören wertvolle Tabellen über alle einschlägigen quantitativen Verhältnisse.

C. Cattaneo (Mailand): *Physiopathologie des Status thymico-lymphaticus in klinischer Beziehung.* Vortr. gibt eine ausführliche Schilderung der Symptome, die von *Czerny* unter dem Begriff der exsudativen Diathese, von *Paltauf* als Status thymico-lymphaticus geschildert ist. Er zieht den Status hypoplasticus von *Bartel* sowie die degenerative Konstitution von *Bauer* in den Kreis seiner Betrachtungen, indem er die einschlägigen Literaturangaben berücksichtigt. Das Vorhandensein solcher Symptome wurde dann prozentisch an eigenem Kindermaterial geprüft und mit den Angaben der Literatur verglichen. Bei alledem ergibt sich nichts wesentlich Neues. Auf Beobachtungen hin, die bei Kindern mit klinischem Status thymico-lymphaticus auf Veränderungen auch von anderen Drüsen mit innerer Sekretion hindeuten, und entsprechend Beziehungen, wie sie auch *Hammar* zwischen Thymus und

anderen Organen annimmt, prüfte Vortr. 11 Kinder mittels der Hormoreaktion auf Funktion der Nebennieren und Thyreoidea und fand bei allen Unterfunktion der Nebennieren, die er mit einer Überfunktion der Thymus in Verbindung setzt. Aus diesem Grunde erweitert er den Begriff des Lymphatismus in den eines dysendokrin-lymphatischen Status.

E. Moro (Heidelberg): Trotz der klassischen Untersuchungen *Hammars* ist leider über die wesentliche Bedeutung der Thymus für den Organismus bisher nichts Sicheres bekannt. Über die mögliche Bedeutung der Thymus für die Wachstums- und Stoffwechselfunktion, für ihre Rolle im Verbande des lymphatischen und endokrinen Systems, für ihre Bedeutung im lymphozytären Gesamtbetrieb ließen sich nur Vermutungen äußern. Gibt es nun einen Status thymico-lymphaticus im frühen Kindesalter? Die Lehre macht zweifellos eine schwere Krise durch, daher soll hier zu ihr vom Standpunkt des Kinderarztes aus Stellung genommen werden. 1. Die angeborene Thymushyperplasie hat nichts mit Status thymico-lymphaticus zu tun. 2. Status lymphaticus und Status thymico-lymphaticus sind nicht identische Begriffe. Charakteristisch für den Status lymphaticus, in Deutschland vielfach der exsudativen Diathese gleichgesetzt, ist die Neigung zur lymphatischen Reaktion, d. h. einmal zur Hyperplasie des lymphatischen Apparates und zur Lymphozytose, dann zur Ausbildung des Habitus pastosus. Beide Erscheinungen sind sekundär bedingt. Zwar ist die lymphatische Anlage angeboren, aber das Bild des Status lymphaticus wird erst durch auslösende Momente, vor allen Dingen alimentäre, deutlich. Der alimentäre Faktor ist unbekannt, wenn man auch mit Recht von einer pathologischen Reaktion des lymphatischen Kindes auf Mästung jeder Art *(Czerny)*, spricht. Der pastöse Habitus, der mit der lymphatischen Konstitution in Verbindung steht, läßt sich ungezwungen mit einer abnormen Weite des Saftkanalsystems, auch in dem die einzelnen Fettläppchen abgrenzenden Zwischengewebe und der damit verbundenen Möglichkeit, ein „wäßriges" Fett von schwammiger Beschaffenheit zu bilden, in Verbindung bringen. Das lymphatische Kind reagiert ferner auf Mästung mit einer, wenn auch nicht symmetrischen Hyperplasie der lymphoiden Organe: Tonsillen, Milz, Thymus. Auf Grund der Ungleichmäßigkeit der einzelnen lymphoiden Organreaktionen möchten manche nur noch vom Status lymphaticus sprechen. Trotzdem tritt Vortr. für die Beibehaltung des Begriffes Status thymico-lymphaticus ein, weil er in der Neigung zum plötzlichen Versagen der Herzkraft den Kernpunkt des gesamten Thymusproblems sieht. Er möchte daher den „Status cardio-thymicus" in den Mittelpunkt der Diskussion rücken, wie auch *Paltauf* in seiner ersten Beschreibung des Status thymico-lymphaticus auf „krankhafte Veränderungen der nervösen Zentren für die Herzbewegung" besonders hinwies. Vortr. möchte die bisher vermuteten Zusammenhänge zwischen Thymus und Herztod als nicht sehr wahrscheinlich ansehen. Hingegen weist er auf die außerordentlich engen Beziehungen und Verbindungen der Innervation der Thymus mit dem Herznervengeflecht hin. Der Ursprung der Thymusnerven aus dem vagosympathischen Herzgeflecht und ihre Vereinigung im Gangl. cardiacum Wrisbergi legt die Vermutung auf eine innige funktionelle Koppelung der Thymus mit den Herznerven außerordentlich nahe. Es können also Reize, die die Thymus treffen, zu starken reflektorischen Wirkungen führen. Vortr. möchte daher den Status thymico-lymphaticus als besonderes pathologisches Zustandsbild des frühen Kindesalters nicht ablehnen.

G. Mouriquand (Lyon): *Die physiologische und pathologische Bedeutung des thymo-lymphatischen Systems.* Obwohl weder aus der Embryologie noch der Histologie und der Physiologie eine Identität der zum thymo-lymphatischen System gerechneten Organe hervorgeht und sozusagen nur ihre biochemische Konstitution sie in einen engeren Zusammenhang bringt, kann man klinisch doch das Bestehen eines Status thymico-lymphaticus nicht in Abrede stellen. Die Hypertrophie der entsprechenden Organe ist oft mit einem besonderen Ernährungszustand, einer Neigung zur Spasmophilie und überraschendem Tod verknüpft. Die Entstehung dieses Status ist entweder vererbt oder in utero unter dem Einfluß verschiedener Faktoren erworben. Die Konstitutionsanomalie wird durch postnatale Umstände, besonders durch einseitige Überernährung gefördert.

Zur Diskussion aufgeforderte Redner.

H. Finkelstein (Berlin): Der Status lymphaticus ist bei nicht wenigen Kindern schon in den ersten Tagen oder Wochen des Lebens festzustellen. Zur Diagnose führen in erster Linie Milzvergrößerung, mehr oder weniger ausgedehnte Lymphknotenvergrößerungen, endlich eine relative Lymphozytose, die auch in den späteren Monaten anhält. Bei ganz gleichartiger Ernährung sieht man einen mageren und einen pastösen Typus, der demnach auf konstitutioneller Verschiedenheit beruhen muß. Anstatt einer gewöhnlichen Anämie, wie beim nicht lymphatischen Säugling, entsteht beim Lymphatiker eine Anämie mit Milztumor und Lymphozytose. Infektionen, gerade leichter Natur, sind ätiologisch bedeutsamer als alimentäre Verhältnisse. Die Seltenheit schwerer Fälle vom Jaksch-Hayemschen Typus in Berlin sind wahrscheinlich als Folge rationeller Ernährung (knappe Milchmengen, frühzeitig gemischte Kost) anzusehen.

P. Lereboullet (Paris): *Die Opotherapie mit Thymus.* Vortr. berichtet über Ergebnisse, die er mit der oralen Zufuhr von Thymus junger Tiere, die im Vakuum unter Vorsichtsmaßnahmen getrocknet, pulverisiert an Kinder verfüttert wurden und einem nach besonderer Vorschrift hergestellten Thymusextrakt, der subkutan zur Anwendung gelangte. Das Hauptanwendungsgebiet, bei dem über gute, ja zum Teil überraschende Ergebnisse berichtet wird, war Kryptorchismus in Verbindung mit adiposogenitalen Symptomen. Hier soll die Thymustherapie den Abstieg der Testikel, ihr Wachstum und eine auffällige Änderung des Gesamttypus bei Knaben bewirkt haben. Ähnliche fördernde Einflüsse will Vortr. bei der Dys- und Amenorrhöe junger Mädchen gesehen haben. Der Einfluß auf das Wachstum und den Ernährungszustand junger Kinder war weniger deutlich, doch hebt Vortr. einen Fall von Chondrodystrophie hervor, der unter der Therapie eine stark beschleunigte Längenentwicklung gezeigt haben soll.

E. Lövegren (Helsingfors): Bericht über Beobachtungen hauptsächlich aus der Privatpraxis. Der Status thymico-lymphaticus und Lymphatismus oder exsudativ-lymphatische Zustände scheinen unter der städtischen Bevölkerung häufiger vorzukommen als auf dem Lande. Neben der Schwierigkeit, die Fälle von Dyspnoe mit Stridor und Zyanose bei Neugeborenen bezüglich ihrer thymischen Ätiologie richtig zu deuten, weist Vortr. auf besondere Reaktionsformen exsudativ-lymphatischer Kinder hin. Sie reagieren auf Infektionen oft mit Hyperthermie, auf Kaltwasserbehandlung und gewisse Medikamente mit Untertemperaturen und Kollaps. So erlebte Vortr. bei einem kühlen Bade

bei Hyperthermie, das gegen sein Anraten verabfolgt wurde, Kollaps und sofortigen Exitus letalis. Gegenüber der Bereitschaft zu Infektionen scheint die Disposition zu Tuberkulose nicht groß zu sein. Unter den alimentären Reizen hebt Vortr. die Intoleranz gegen tierisches Fett hervor; für vegetabilisches Fett erscheint sie gut.

M. S. Maßloff (Leningrad): Der Status lymphatico-hyperplasticus ist eine eigentümliche, selbständige Konstitutionsanomalie, die nur manchmal mit der exsudativen oder arthritischen Diathese vereinigt ist. Am häufigsten sieht man sie bei Kindern im Alter von 2—7 Jahren. Der Zustand wird nicht nur durch die Vergrößerung der lymphatischen Organe, sondern auch durch eine allgemeine Hypoplasie mit Muskelschlaffheit und funktioneller Minderwertigkeit der inneren Organe sowie des Nervensystems gekennzeichnet und äußert sich vorwiegend funktionell durch eine eigentümliche reaktive Fähigkeit und verminderte Resistenz. So kann man den Magen der Lymphatiker zu dem inerten oder trägen Typus nach *Pawlow* rechnen; ihr Duodenalsaft ist arm an Amylase und Trypsin. Ihre Blutfermente schwanken stark; man findet verminderte Werte für die katalytische Energie des Blutes und verhältnismäßig hohe Zahlen für Amylase und Lipase. Funktionelle Prüfungen haben eine mangelhafte Tätigkeit des Herzgefäßsystems mit vermindertem Blutdruck sowie Dysfunktionen des Urogenital- und Nervensystems und der endokrinen Drüsen ergeben. Empfohlen wird als zweckmäßigste Nahrung eine vorwiegend vegetabilische mit einem Basenüberschuß.

Nitschke (Freiburg i. Br.): Subkutane Injektion von Extrakten, die aus Thymus, Milz oder Lymphknoten gewonnen sind, rufen bei Kaninchen unter zunehmender Ermattung schwere, langdauernde allgemeine Krämpfe hervor, bei denen häufig der Tod eintritt. Dabei sinken die Blutkalziumwerte ganz erheblich ab und die Prüfung der galvanischen Muskelerregbarkeit ergibt eine erhebliche Verminderung der Reizschwelle. Die auf Grund der Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Tetanie der Kinder unternommenen Untersuchungen bei spasmophilen Säuglingen ergaben, daß sich bei ihnen allen aus dem Harn eine Substanz darstellen läßt, die beim Kaninchen gleiche Zustände hervorruft wie die vorbeschriebenen Extrakte. Vortr. hat daraus geschlossen, daß die dargestellte kalziumsenkende Substanz ein Hormon des lymphopoetischen Systems und ein Antagonist des Nebenschilddrüsenhormons ist. Die Spasmophilie des Säuglings beruht demnach auf einer Überfunktion des lymphatischen Hormons.

Die Analyse des Extraktes läßt aus ihm noch eine zweite Substanz isolieren, die die Fähigkeit hat, den anorganischen Phosphor beim Kaninchen erheblich zu erniedrigen. Ferner verminderte diese zweite Substanz sowohl den normalen wie den durch Thyroxin erhöhten Umsatz. Die hormonale Natur auch dieses zweiten Körpers ließ sich durch Beobachtungen bei der Vergiftung mit bestrahltem Ergosterin wahrscheinlich machen.

A. Ylppö (Helsingfors): Trotz der Ähnlichkeit des Baues der Thymus mit den lymphadenoiden Organen stammt das Retikulum der Thymus nicht wie das der lymphatischen Gebilde vom Mesenchym ab, sondern ist entodermal-epithelialen Ursprungs und steht somit in engster genetischer Verwandtschaft mit der Schilddrüse und den Epithelkörperchen. Hingegen ist der mesenchymale Anteil der Thymus, der aus in das Retukulum eingewanderten Lymphozyten gebildet wird, mit den lymphadenoiden Organen verwandt. Trotzdem

man im Tierversuch sichere thymische Hormonalwirkungen feststellen kann, ist es beim Kinde fast unmöglich, etwas über die Funktion der Thymus, abhängig von ihrer Größe, auszusagen. Die Dicke der Thymusdrüse bei Kindern von 0—2 Jahren entspricht annähernd der Höhe des subkutanen Fettpolsters über dem Sternum des gleichen Kindes. Eine große Thymus ist außerordentlich saftreich, so erklärt sich teilweise, daß auch ziemlich große Thymen im Röntgenbilde keinen deutlichen Schatten zu geben brauchen, während sie mechanische Störungen, vor allem Zirkulationsstörungen, wenn auch verhältnismäßig selten, hervorrufen können.

Freie Diskussion zur Frage des Status thymico-lymphaticus.

Siwe (Lund) führt 5 Fälle von plötzlichem Tod bei längerer Zeit klinisch beobachteten Säuglingen an, die alle an konstitutionellem Ekzem oder Erythrodermie litten. In keinem Falle bestand Thymushyperplasie, ebenso wie bei drei weiteren Fällen von plötzlichem Tod ohne Hauterkrankungen. Bei den konstitutionell labilen Ekzemkindern wird angenommen, daß geringfügige, bei der Sektion aufgedeckte, verschiedenartige Befunde schon imstande sind, den Tod herbeizuführen.

Kleinschmidt (Hamburg): Demonstration einiger Fälle von sicherer Thymushyperplasie im Röntgenbild, die durch mehrere Jahre vom Säuglingsalter an verfolgt wurden. Die Hyperplasie bildete sich spontan im Laufe des zweiten, bzw. dritten Lebensjahres zurück.

P. Lereboullet (Paris) möchte die Erscheinungen seitens der Thymus und des lymphatischen Apparates auf Grund seiner klinischen Erfahrungen ganz voneinander abtrennen.

Hammar (Uppsala), Schlußwort: Bei der Einigkeit der Vertreter der Kinderheilkunde, daß ein Status thymico-lymphaticus wirklich als Konstitutionsanomalie existiere, während nach seiner Meinung kein Grund vorliege, vorkommende Vergrößerungen anders als sekundär entstanden zu betrachten, scheint zwischen beiden Auffasssungen ein starker Gegensatz zu bestehen, der aber doch weit weniger schroff ist als er aussieht. Klinisch gehören zwar Vergrößerungen innerhalb des thymico-lymphatischen Systems zu häufigen Krankheitserscheinungen in der ersten Kindheit, und sie finden sich bei Kindern mit einer anormalen Körperverfassung, aber in der Praxis wird die Frage nach den inneren Beziehungen der Erscheinungen nicht gelöst. An der Existenz eines solchen Krankheitsbildes ist nicht zu zweifeln, nur an seiner konstitutionellen Natur. Auch heute sind zugunsten des primären Vorhandenseins solcher Vergrößerungen keine zwingenden Gründe angeführt worden. Man darf also nicht zwischen Vergrößerung und konstitutioneller Vergrößerung in diesen Fällen ein Gleichheitszeichen setzen.

Referatthema des dritten Tages.

Psychologie und Psychopathologie der Kindheit; ihre Bedeutung als ein Zweig der pädiatrischen Forschung und des Unterrichts; ihre Anwendung bei der sozialen Arbeit.

Erstes Referat. *R. D. Gillespie* (London): Vortr. beleuchtet die einschlägigen Fragen vom psychiatrischen Standpunkt, indem er zunächst auf die Bedeutung der zerebralen Verfassung des Kindes für das Erwachsenenalter hinweist. Er warnt vor Trugschlüssen, die dadurch entstehen, daß die psychische Einstellung des Erwachsenen zur Deutung des Trieblebens des



Kindes zu Grunde gelegt wird. Die überragende Bedeutung der Milieueinflüsse gerade für das Kindesalter wird hervorgehoben, ferner die stärkere Beeinflußbarkeit und die egoistischen Tendenzen des Kindes. Die Bedeutung angeborener Faktoren muß berücksichtigt werden. Analytische Leitpunkte im Sinne von Systemen, wie die von *Freud* und *Adler*, können zwar weitgehende Aufklärungen geben, jedoch sind die Aufschlüsse, die der Erwachsene über seine jugendlichen Eindrücke unter Leitung des Arztes gibt, oft nicht sehr zuverlässig. Für die Beurteilung von Kindern ist jedenfalls eine unvoreingenommene Beobachtung unentbehrlich. Es wird dann eine Einteilung der verschiedenen Störungen gegeben, die Vortr. dann ausdrücklich begründet. Die Einteilung in großen Zügen ist folgende:

1. Störungen der Persönlichkeit, zu denen er Ängstlichkeit, Trotz, Temperamentsausbrüche, Mangel an sozialem Empfinden usw. rechnet.
2. Störungen des Verhaltens: Faulheit, Wandertrieb, Lügen, Stehlen, Grausamkeit usw.
3. Angewohnheiten: Nägelknabbern, Daumenlutschen, Einnässen, Verstopfung, Erbrechen, Stammeln usw.
4. Psychoneurosen: Angstzustände, Hysterie, Tics usw.
5. Psychosen: Schizophrenie, manisch-depressive Psychosen usw.
6. Epilepsie.
7. Intellektuelle Defekte: a) lokalisierte, wie Wortblindheit und -taubheit, b) die allgemeinen, nämlich Imbezillität bis Idiotie, sowie moralische Stumpfheit
8. Schlafstörungen.
9. Störungen nach akuten Anlässen wie Chorea, Enzephalitis, Trauma.
10. Störungen auf dem Boden der sogenannten „Glykopenie": Migräne, Ohnmachten, Schlaflosigkeit, nächtliches Aufschrecken, zyklisches Erbrechen usw.

Von größerem Interesse (für den deutschen Leser) dürften nur die „glykopenischen" Störungen sein. Neben den unter den Nummern 8 und 10 genannten Erscheinungen werden noch mit *Osman* Fälle von Obstipation, Blässe, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, unklaren Schmerzen, wiederkehrenden Durchfällen, Asthma und Husten bei manchen Kindern hier miteinbezogen. Die Begründung hierzu wird in der therapeutischen Wirkung von Glukosezufuhr gesehen und demzufolge die nervösen Störungen auf Glykopenie zurückgeführt. Sie soll imstande sein, bei sensiblen und asthenischen Kindern die geschilderten Symptome hervorzurufen. *Osman* hat dann gefunden, daß tatsächlich nicht die Hypoglykämie bei den Kindern die Zustände hervorruft, sondern eine Azidose im Sinne einer Verminderung des Plasma-Bikarbonates; bei der Mehrzahl fehlt die Ketose. Vortr. hält diese Befunde für den ersten Anfang einer biochemischen Beziehung zu den charakteristischen Eigenschaften einer Konstitutionsanomalie.

Zweites Referat. *F. Hamburger* (Wien): Vortr. will sich in seinen Ausführungen auf die Psychologie des normalen oder fast normalen Kindes beschränken. Die Zeiten des rein beschränkten Materialismus sind wieder auf einige Zeit in der Naturwissenschaft vorüber. Mehr oder weniger klar und deutlich wird der „Primat der Seele" anerkannt. Die in der Kinderpsychologie wichtigsten, anlagemäßig begründeten, also angeborenen Eigenschaften, sind neben dem Egoismus, das Schutzbedürfnis, die Beeinflußbarkeit, der Nachahmungstrieb und die Erfahrungsfähigkeit. Abgesehen

vom Egoismus werden diese Anlagen nur unter bestimmten Bedingungen befriedigt oder bestätigt. Die wichtigsten Reize gehen von der Mutter aus. Fehlen der Mutterpflege führt zu einer „psychischen Inanition" *(Pfaundler)*. Die Erziehbarkeit beruht mit *Czerny* in der Fähigkeit des menschlichen Kindes, Bedingungsreflexe zu schaffen. Darauf beruht auch die Neigung zur Entwicklung aller möglichen krankhaften Gewohnheiten und funktioneller Krankheiten. Sie wurden durch ihre suggestive Heilbarkeit in das richtige Licht gesetzt. Hieraus folgert, das nicht immer zuerst die Diagnose und dann erst die Therapie gemacht werden soll, sondern daß in vielen Fällen, wohl in mehr als drei Viertel aller chronischen, nicht fieberhafter Krankheitszustände, zuerst die suggestive Therapie einsetzen muß und oft erst aus dem Erfolg die Diagnose möglich wird. Man kann diesen Standpunkt als unwissenschaftlich bezeichnen; Vortr. glaubt aber, daß er in der ärztlichen Kunst als der einzig richtige wissenschaftliche bezeichnet werden muß. Es sei noch erwähnt, daß verschiedene, im Schlafe auftretende Störungen, besonders der Husten im Schlaf wie auch das nächtliche Aufschrecken, durch gewöhnliche Wachsuggestion beseitigt werden können. Die Suggestion zunächst als Therapie verwandt, wurde damit zu einer wichtigen diagnostischen Methode. Da ferner fast jedes organische Leiden noch psychisch aggraviert oder kompliziert wird, sei es infolge der Neuropathie des Kindes oder der Umgebung oder aus beiden Richtungen, so muß jeder Arzt die praktische Kinderpsychologie kennen und im pädiatrischen Unterricht kennen lernen. Das gilt nicht im gleichen Maße für die Psychologie ausgesprochen pathologischer Kinder, d. h. für die Psychopathologie. Der Arzt muß also die häufigsten Formen der habituellen, neuropathischen Kinderkrankheiten ebenso kennen wie die wichtigsten organischen Erkrankungen. Die natürlichen Grundsätze der Kinderpsychologie und Kindererziehung sollen in einfacher Weise gelehrt werden. Es soll gelehrt werden, daß die Erziehung ohne gelegentliche Schaffung von Unlustgefühlen nicht zu einem guten Ziele führen kann. Es soll gelehrt werden, daß der Gehorsam dem Kind möglichst früh beigebracht werden muß, daß dies fast ausnahmslos leicht gelingt und die unerläßliche Voraussetzung für das Wichtigste in der Erziehung ist: für die Willensbildung, für die Entwicklung eines Willens im Kind, den anderen dienlich zu sein.

Drittes Referat. *N. I. Krasnogorski* (Leningrad): *Psychologie und Psychopathologie des Kindes als ein Zweig der pädiatrischen Forschung.* Der Vortrag ist aufgebaut auf der Lehre von den bedingten Reflexen (*Pawlow*). Bedingte Reflexe sind Reaktionen von vorübergehender Dauer, die erst während des Lebens erworben werden, individueller Art sind und entsprechend den äußeren Bedingungen wechseln; sie unterscheiden sich auf Grund ihrer Eigenheiten, von den unbedingten Reflexen, die je nach der Tierspezies verschiedenartige, aber angeborene Dauerreaktionen darstellen, die unter allen Bedingungen auftreten. Bei den neuauftretenden Bedingungsreflexen vollziehen die Hirnhemisphären eine äußerst feine Analyse und Synthese der auf sie einwirkenden Reize, und die Hirnrinde verknüpft sie zeitweilig mit motorischen, sekretorischen, vasomotorischen, sexuellen usw. Tätigkeiten des Organismus. Im Laufe der Jahre wurden Methoden ausgearbeitet, bei denen als motorische Antwort auf den Reiz Mundöffnen und ein Greifreflex diente, als sekretorische Reaktion die Speichelabsonderung aus den Speicheldrüsen. Jeder äußere Reiz kann jede

Art von bedingter Tätigkeit hervorbringen, wenn er einige Zeit mit dieser Tätigkeit zusammenfiel. So konnten bedingte Reflexe beim Kinde von allen peripheren rezeptiven Organen aus erzeugt werden. Die verschiedensten, akustischen, optischen, Geruchs-, Wärme- und Berührungsreize riefen die erwähnten motorischen und Speicheldrüsenreflexe hervor. Auch der sogenannte bedingte Spurreflex, der noch besteht, wenn die Aktivität des ehemaligen auslösenden Reizes allmählich nachläßt, konnte beim Kinde dargestellt werden. Beim Studium der bedingten Reflexe ergaben sich auch wichtige Aufschlüsse über den Hemmungsmechanismus, der als Schutz gegen die übermäßige Inanspruchnahme des Organismus durch Reize eintritt. Diese Hemmung kann sich ebenso als bedingte Reaktion der Hirnrindenzellen entwickeln wie der positive bedingte Reflex. Der Schlaf ist als langdauernde und für den Organismus notwendige Hemmungsreaktion aufzufassen. Auch die Reaktionen auf komplexe Bedingungen und ein System von Komplexen folgen den Regeln des einfachen bedingten Reflexes. Die Ausführung über Irradiation und Induktion, über die allgemeinen Charakteristika der Hirntätigkeit sowie über den phasischen Typ der Hirnerregbarkeit eignen sich nicht zu kurzem Referat. Die schwersten Störungen der bedingten Reflextätigkeit sah man bei schweren Formen von Idiotie, bei denen es gänzlich unmöglich war, einen bedingten Reflex zu erzeugen. Bei leichteren Formen ließen sich zwar bedingte Reflexe hervorrufen, aber sie waren oft nicht spezifisch und unterschieden sich in ihrer Beständigkeit und Empfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen. Das gleiche gilt für die Entwicklung der Hemmungsreflexe. Bei der Hypothyreose ließ sich unter Darreichung von Thyreoidin die Erregbarkeit der Hirnrinde wie der subkortikalen Zentren vermehren, ebenso das Auftreten von Hemmungen. Die Erregbarkeit der Hirnrinde bei Rachitis ist erheblich verringert, die Ermüdbarkeit nennenswert erhöht. Schwere und häufige epileptische Anfälle stören in nachteiliger Weise nicht nur die bedingten, sondern auch die unbedingten Reflexe. Manchmal ließ sich durch Verschwinden der bedingten und Schwächerwerden der subkortikal bedingten sekretorischen Reflexe eine Reihe von epileptischen Anfällen schon 1 bis 2 Tage voraussagen.

Die Lehre von den bedingten Reflexen, die auf einer großen Zahl von sicheren Feststellungen über die fundamentalen Gesetze für die Hirntätigkeit aufgebaut ist, unterscheidet sich von der Psychologie, die zahlreiche konstruierte Gesichtspunkte als Methode benutzt. Diese Thesen geben die Möglichkeit, in bestimmtem Umfange Klärungen zu bringen, aber sie sind oft zu einseitig. Die Regelmäßigkeit, die unfehlbar wieder auftretende Produktion und Wiederholung bestimmter Phänomene, die unter bestimmten Umtänden immer wieder auftreten, geben der Arbeit auf dem Boden der bedingten Reflexe die Bedeutung einer strengen biologischen Wissenschaft. Aus diesen Gründen sollen die Studierenden der Medizin diese Lehre als Grundlage für die Erziehung und geistige Hygiene gut kennen lernen.

Zur Diskussion aufgeforderte Redner.

Charlotte Bühler (Wien): Bei der Notwendigkeit für den Kinderarzt, die Kinderpsychologie wesentlich unter praktisch-diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkten zu handhaben, kommen ihm die Versuche, die psychologische Struktur der einzelnen Entwicklungsstufen zu bestimmen, praktisch zugute. Jede Entwicklungsstufe, von denen Vortr. von der Geburt

bis zur Reife 5 unterscheidet, bringt eine bestimmte Einstellung des Kindes zu Menschen und Dingen mit sich und zeitigt bestimmte Probleme. Bei entwicklungs-psychologischer Orientierung wird man daher nicht in jeder Periode die gleichen Faktoren suchen, die für die jeweilige psychologische Situation wichtig sind, sondern man wird je nach der Entwicklungsstufe auf verschiedene Umstände zeitweilig verschiedenen Wert legen. In der praktischen Elternberatung hat sich die Anwendung dieses Prinzips sehr bewährt. In dieser Richtung strebt auch ein Testsystem der Vortr., das bisher für das 1. und 2. Lebensjahr festgelegt und erprobt wurde.

S. Donner (Sibbo): Vortr. beleuchtet die Notwendigkeit, daß der Kinderarzt sich gründlich mit der Kinderpsychologie und -psychopathologie beschäftigt.

M. E. Fries (New York): *Über den Unterricht in Kinderpsychologie.* An Hand der Untersuchung eines Kindes von 12 Jahren, dessen Zustand sich als eine komplexe Wirkung von rein somatischen, psychogenen und sozialen Einwirkungen ergab, durch 18 Studenten des letzten Semesters, denen die Analyse des Zustandes in keiner Form gelang, wird die Notwendigkeit einer besseren Schulung der Studierenden auf dem Gebiete der Kinderpsychologie und -soziologie verlangt. Sie sollte in den Unterrichtsbereich der Pädiatrie hineinfallen.

G. Heyer (Paris): Vorschläge für die Organisation der Fürsorge für die geistige Hygiene der Kinder, die für ebenso wichtig gehalten wird wie der Kampf gegen die Tuberkulose.

R. P. Van De Kasteele (Scheveningen): Vortr. bedauert vom Standpunkt des praktizierenden Kinderarztes, daß die Beschäftigung mit der Psychologie und Psychopathologie des Kindes, wenigstens in Holland, sich nicht in den Händen der Kinderärzte, sondern einer großen Anzahl von Laien befindet. Er glaubt, daß sich die Kinderärzte mehr mit diesen Gebieten beschäftigen müssen, weil die leidenschaftliche Hingabe an theoretische Probleme der Psychologie seitens der Nichtärzte und die nicht mehr unbefangene Einstellung selbst zu den alltäglichsten Äußerungen des Kindes überflüssige Probleme sieht und sogar sucht.

T. Simon (Moskau): *Versuch der Organisation therapeutischer und prophylaktischer Hilfe für Kinder unter 3 Jahren in der Sanitätssektion des Moskauer Sowjet.* Behandelt wurden 3 Hauptgruppen, nämlich Kinder mit organischen Defekten des Zentralnervensystems, dann Neuro-Psychopathien und schließlich die große Zahl von Fällen, wo Mütter sich prophylaktisch wegen Erziehungsratschlägen an die Beratungsstellen wandten. Da sich Charakterzüge schon beim Kinde bis zu 3 Jahren zeigen, wurde versucht, die Umgebung des Kindes möglichst günstig auf die Beeinflussung pathologischer Eigenschaften einzustellen. So wurden beim schizothymen Kinde der Trieb zum Kollektivismus gefördert, seine autistische Stellung zur Welt möglichst gestört. Die aggressive, zerstörungssüchtige Richtung des epileptothymen Kindes wurde in lärmenden Spielen und Arbeiten mit hölzernem Hammer und Nägeln in eine schöpferische Tätigkeit überführt. Das unentschlossene psychasthenische Kind wurde mit kleinen Aufgaben zur Stärkung seines Selbstvertrauens und seiner Aktivität ermutigt.

Wernstedt (Stockholm): Die Wichtigkeit der kinder-psychologischen Fragen für das Individuum, das Familienleben, das soziale Zusammenleben

und für die ganze Kultur veranlassen den Vortr., für eine festere Verbindung der Vertreter der Pädiatrie, der Psychologie, der Pädagogik und der Psychiatrie einzutreten. Im Unterricht der Mediziner soll deren Interesse für Erziehungsfragen erweckt werden und die Schulärzte in dieser Richtung gut ausgebildet werden.

Freie Diskussion.

Heisler (Königsfeld in Baden) erörtert an einem Fall von Pyknolepsie den großen Wert der Methode von *Spier*, die auf Grund eines einfachen Handabdruckes zu einer vollkommen richtigen, erschöpfenden Diagnose führte, die vorher auf die größten Schwierigkeiten gestoßen war. Die Methode müßte allerdings vor dilettantischer Benutzung geschützt werden.

von Sneidern (Vänersborg) berichtet als Schularzt über die großen Vorteile, die eine Sprechstunde für sogenannte nervöse Kinder bietet. Diese Sprechstunde muß gesondert abgehalten werden schon deswegen, weil die Dauer der Beratung und Behandlung des einzelnen Kindes viele Stunden in Anspruch nehmen.

Jundell (Stockholm) schlägt folgende Resolution vor: Um den Ärzten und besonders den Kinderärzten und Schulärzten und auch dem Lehrkörper die Möglichkeit zu geben, sich in der Psychologie und Psychopathologie des Kindesalters auszubilden, und um dadurch die Tätigkeit der praktischen Ärzte und Lehrer in vollem Maße für Individuum und Gesellschaft fruchtbringend zu machen, ist es notwendig, daß die Universitäts-Kinderkliniken so organisiert werden, daß sie als Institutionen für Unterricht, Forschung und praktische Tätigkeit in der Psychologie und Psychopathologie des Kindesalters dienen können.

Wigert (Stockholm) tritt für Zusammenarbeit der Pädiatrie und der Psychiatrie ein.

Pollak (Prag) wendet sich gegen den Satz von *Hamburger*, daß in praxi die Diagnose häufig erst durch Therapie, z. B. durch die Wirkung der Suggestion, erschlossen würde. Vortr. berichtet über einen 8jährigen Knaben mit hartnäckigen Kopfschmerzen, die seit 14 Tagen trotz aller Behandlung nicht schwinden wollen. Untersuchungsbefund negativ. Fragliche Vermutungsdiagnose: funktionelle Kopfschmerzen. Eine Hypnose wird durchgeführt, in der der Knabe ½ Stunde schläft, schmerzfrei erwacht und so fast eine Woche verbleibt. Danach plötzlicher Exitus. Die Autopsie ergibt ein kleinhandtellergroßes Endotheliom der rechten Schläfe. Hier hatte also der organisch bedingte Tumorkopfschmerz einen starken psychogenen Überbau, der sich zwar durch Suggestivtherapie beseitigen ließ; in diagnostischer Hinsicht war aber das Ergebnis der Suggestion völlig irreführrend. Es ist möglich, daß man gegenwärtig, wohl als Reaktion auf die überwundene, allzu materialistische Denkweise in der Medizin jetzt gerade in das Gegenteil, nämlich auf eine Überschätzung des psychischen Faktors in der Ätiologie, verfällt.

Moll (Wien) findet, daß bei der Aufsicht und Erziehung der in die Erholungsfürsorge verschickten Kinder von 5—14 Jahren sich Säuglingsschwestern besser als Lehrerinnen und Kindergärtnerinnen bewährt haben. Er zieht daraus den Schluß, daß die Beobachtung der Entwicklung des Kindes von der ersten Lebenszeit an die Grundlage für die erfolgreiche Beeinflussung

auch der im späteren Alter vorkommenden Krankheitszustände des Seelenlebens bei Kindern bilden muß.

Coerper (Köln): Ohne bestimmte Diagnose kann keine brauchbare erzieherische Beeinflussung des Kindes stattfinden, selbst wenn diese Diagnose zunächst noch eine nur aus dem Auftreten mehrerer Symptome zusammengesetzte ist. Aus der Häufigkeit des Auftretens einiger Kombinationen wird sich dann der Entwicklungsgang gewisser Krankheitszustände genauer feststellen lassen.

Ibrahim (Jena): Der Arzt kann wohl suggestive Heilungen erzielen und auch Erziehungsratschläge erteilen. Da er die Kinder nicht selbst erzieht, werden pädagogische Hilfskräfte notwendig, mit denen ein gegenseitiges Verständnis und Zusammenarbeiten erreicht werden muß. Das gilt auch für die Klinik, wo die Mitarbeit der Kindergärtnerin als ein großer Fortschritt angesehen werden muß ebenso wie die von Lehrern für Kinder, die mehrere Monate oder Jahre in der Klinik bleiben müssen.

Benjamin (München): *Die frühkindliche Neurose und ihre sozialmedizinische Bedeutung.* Die Neurosen lassen sich in etwa 90% der Fälle auf die frühere und früheste Kindheit zurückverfolgen. Der Konflikt mit der Umwelt äußert sich zunächst in einer feindlichen Einstellung ihr gegenüber (Trotzphase). Vortr. unterscheidet drei Formen der Sekundärreaktion auf diese Einstellung: 1. die Auflehnung mit charakteristischem trotzigen Verhalten; 2. die Regression, d. h. Verhaltungsformen, die der vergangenen Säuglingszeit entstammen; 3. die Abwendung, die sich in dem Drang, sich zu isolieren und auf sich selbst zurückzuziehen äußert. Zu den Symptomen der frühkindlichen Neurose werden viele Störungen der Nahrungsaufnahme, Sprachentwicklungsstörungen, Schlafstörungen, Stereotypien und Angewohnheiten gerechnet. Die neurotischen Frühsymptome werden allmählich durch polymorphe Symptome wie epileptiforme Anfälle, Absenzen, Ohnmachten usw. ersetzt Das allgemeine und charakteristische Zeichen jeder Neurose ist die Überwertigkeit des „Ich" bzw. die asoziale Einstellung des Kindes, die die Situation der Trotzphase weiterbestehen läßt. Vorschläge von Fürsorgeeinrichtungen für das psychopathische Kleinkind.

M. G. Peterman (Milwaukee): *Epilepsie.* Bericht über Handhabung und Erfolge bei ketogener Diät. Vortr. nimmt an, daß wiederholt auftretende Anfälle von sogenannter essentieller Epilepsie zu pathologischen Veränderungen im Gehirn führen, die ihrerseits wieder zu Krämpfen Anlaß geben, und daß nach längerem Bestande dieser sich wechselseitig beeinflussenden Zustände eine Heilung erschwert ist. Die besten Ergebnisse der ketogenen Ernährung sind daher bei frischen Fällen, vor Eintreten des angenommenen Circulus vitiosus und bei Kindern unter 12 Jahren zu erzielen. Vortr. glaubt, daß beim epileptischen Insult Hirnödem vorliegt.

Die Kur beginnt mit einer Hungerperiode von 1 Woche bei Bettruhe. Die dadurch erzielte Stoffwechsellage mit Ketonausscheidung wird dann durch eine Diät unterhalten, die 15 g Kohlehydrate pro Tag, 1,0—1,5 g Protein pro Kilogramm des Körpergewichtes täglich enthält; das restliche Kalorienbedürfnis wird durch Fettzufuhr gedeckt. Wenn der Erfolg bei dieser Diät, in der das Verhältnis von Kohlehydrat und Eiweiß zu Fett, wie etwa 1 : 3 ist, nicht ausreichend ist, wird das Verhältnis auf 1 : 6, zugunsten der Fettzufuhr, verschoben. Bei günstig liegenden Fällen verschwinden die Anfälle schon in der ersten Woche (des Hungers) oder werden stark vermindert. Die Höhe

der Ketonausscheidung ist kein Maß für den Erfolg der Therapie. Bei der ketogenen Kost ist die Urinmenge vermehrt und zeigt ein niedriges spezifisches Gewicht; die Haut wird trocken, ohne daß Durstgefühl auftritt. Oft vermindert sich spontan das Bedürfnis nach Flüssigkeitszufuhr. Die Blutzuckerkurve nach Dextrosezufuhr verläuft niedrig und behält diesen Typus auch noch 10 Tage nach Durchführung einer normalen Ernährung bei. Wasserbeschränkung auf 300—600 ccm pro Tag steigert die Wirkung der ketogenen Kost. Die Exsikkation der Kinder in diesem Zustand ist nicht übermäßig. Etwa 39% der behandelten Kinder verlieren ihre Anfälle bei der Behandlung völlig; 14% zeigen gelegentlich Anfälle und 47% werden nicht beeinflußt. Versuche, mit Natrium salicylicum bei Kindern, die auf Diät nicht mit Ketonausscheidung reagiert hatten, in dieser Richtung zu beeinflussen, schlugen fehl. Entsprechend seiner Theorie einer Wasserstoffwechselstörung an den Hirnzellen denkt Vortr. bei den wirksamsten Maßnahmen gegen die Epilepsie, nämlich dem Fasten, der ketogenen Kost, dem Luminal und der Entwässerung, an Dehydration als wirksamen Faktor.

F. Pollak (Prag): ***Zur Auffassung der Schizophrenien.*** Da es bisher nicht möglich ist, eine organisch begründete Konstitutionstherapie der Dementia praecox, die schon im frühesten Kindesalter beginnen kann, anzuwenden, so muß man sich ebenso wie für die stark zunehmenden Neurosen in der frühen Kindheit einer psychischen Hygiene und Prophylaxe bedienen, die in das Gebiet des Kinderarztes fällt. Er soll in der Familie dafür sorgen, daß das Kind selbständig wird und Gefühle des überspannten Machtwillens, des Schuldbewußtseins und der Minderwertigkeit nicht übermäßig aufkommen.

A. C. Silverman-Syracuse (Neuyork): *Akute Poliomyelitis. 1922—1929.* Bei den einzelnen Epidemien nahm die Zahl der vor dem Lähmungsstadium zur Behandlung kommenden Fälle durch erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzte und Laien immer mehr zu. Bei den verschiedenen Ausbrüchen umfaßten die spinalen Formen die Mehrzahl der Fälle, so in einem Jahr 41%, in einem anderen 47%. Die bulbären und bulbospinalen Erkrankungen haben praktisch die tödlich verlaufenden Fälle zur Folge; sie traten in fünf verschiedenen Jahren in 22, 18, 27, 12,5 und 29% der Fälle auf. Für die Erfolge des Rekonvaleszentenserums wurden nur die Fälle berücksichtigt, die in den ersten 12—24 Stunden, unter Umständen auch nach 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung und jedenfalls vor Auftreten von Muskelschwäche oder Lähmung gespritzt wurden. Die Applikation geschah intraspinal, gelegentlich nach 12—24 Stunden wiederholt. In dem einen Jahre berichtet Vortr. über 32 Fälle, mit Rekonvaleszentenserum behandelt, von denen 27 = 84% unbeschädigt die Krankheit überstanden, während von 14, mit Pferdeserum Behandelten, 9 = 64% völlig genasen. Der Unterschied erscheint nicht genügend groß, doch spricht manches für die Vorzüge des Rekonvaleszentenserums.

G. Schwartzman (Neuyork): ***Eine neue Methode zur Titration und Herstellung therapeutischer Meningokokkensera.*** Vortr. hat mittels einer näher nachzulesenden Methode weitgehende Differenzierung der Toxine als Antigene für gruppenspezifische Heilsera vorgenommen und glaubt, daß diese Methode geeignet ist, um hochwirksame Meningokokken-Heilsera gegen die verschiedenen Gruppen und Varianten der toxischen Substanzen herzustellen.

H. Knauer und *Jaensch* (Breslau): ***Nachweis einer einheitlichen Ätiologie bei den verschiedenen Formen der Enzephalitis im Anschluß an Infektionskrankheiten im Kindesalter.*** Bei Überimpfung des Liquors auf die

Kaninchenhornhaut mit nachfolgender Fluoreszinfärbung bei Spaltlampenuntersuchung gelang es in allen untersuchten Fällen von Enzephalitis (auch nach Masern, Pertussis, Vakzine, Sepsis), eine Keratitis superficialis dendritica zu erzeugen. Auch bei zahlreichen Fällen von Hydrocephalus congenitus war ein positiver Ausfall zu verzeichnen. Das Virus hält sich viele Jahre im Rückenmarkskanal und kann intrauterin durch die gesunde Mutter übertragen werden. Der Nachweis, daß es sich um ein lebendes Virus handelt, wird durch erfolgreiche Weiterverimpfung erbracht.

P. Fornara (Novara, Italien): *Die Paraenzephalitis im Kindesalter.* Die Paraenzephalitiden *(Sicard)* werden in primär auftretende Formen, die sich möglicherweise im Zusammenhang mit der Encephalitis epidemica oder der Heine-Medinschen Krankheit entwickeln, und sekundäre Formen eingeteilt, die sich an bekannte und sonst ohne wesentliche Beteiligung des Zentralnervensystems abspielende Infektionskrankheiten anschließen. Vortr. weist darauf hin, daß auch die verschiedenen Endemien von epidemischer Enzephalitis in Italien ganz nennenswerte klinische Eigenarten aufwiesen; z. B. in der ersten ein Vorwiegen der lethargischen Formen, später das Vorwiegen der choreatischen, athetotischen und amyostatischen Erscheinungen. Seit 1921 beobachtet man überhaupt keine endemischen und typischen Formen mehr, sondern eben jene ungewöhnlichen von paraplegischem oder medullärem, polyneuritischem usw. Charakter. Sie gehen nicht in Parkinsonismus aus, und auch *Economo* akzeptiert dafür die Bezeichnung Paraenzephalitis. Auch die Akrodynie soll hier eingereiht werden. Bisher ist eine Beziehung zur epidemischen Enzephalitis nur zu vermuten. Die Frage muß weiter studiert werden.

G. Taccone (Mailand): *Sekundäre parainfektiöse Enzephalitis beim Kinde.* Es gibt eine Gruppe von sekundären Enzephalitiden, die sich nach oder bei Masern, Rubeolen, Scharlach, Windpocken, Parotitis epid. und Keuchhusten einstellen. Wieder wird die Frage des Zusammenhanges mit der epid. Enzephalitis und der Heine-Medinschen Krankheit erörtert, ohne eine Klärung zu erfahren. Auch über die neurotrope Anpassung des primären Infektionserregers ist nichts Entscheidendes auszusagen; ebenso versagt die genaue Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Es wird die Häufigkeit der nervösen Erkrankungen nach den einzelnen Infektionskrankheiten erörtert.

J. Zappert (Wien): *Über „sporadische“ Enzephalitis.* Es wurde bei 65 Fällen spontan aufgetretener Enzephalitis in den Jahren 1920—1929 zwischen den „typischen“ Fällen von epid. Enzephalitis mit Lethargie, Augenmuskellähmungen, Chorea und den charakteristischen Spätfolgen (Parkinsonismus, Charakterveränderung, Schlafstörungen, Atem- und Sprechtiks) und „anderweitigen“ unterschieden. Es gab darunter 19 typische und 42 atypische. Die atypischen Fälle gleichen denen, die schon vor dem Auftreten der großen Enc.-Epidemien bekannt waren, und die den jetzt nach Infektionskrankheiten und nach der Impfung zahlreich beobachteten Enc.-Fällen entsprechen. Auch in den Endemiezeiten fehlten die atypischen Fälle nicht. Man könnte annehmen, daß, in den großen Epidemiezeiten, ein schon früher vorhandenes Enzephalitisvirus nicht nur seine Infektiosität geändert, sondern auch die Fähigkeit einer Affinität zu bestimmten subkortikalen Hirnzentren erlangt habe. Nach dem Abklingen dieser Eigenschaften bewirkt das noch stark verbreitete Virus eine Steigerung der anderweitigen, nicht typischen Erkrankungsformen, wie sie auch jetzt beobachtet werden. Diese Vorstellungen entbehren bis zur Auffindung des Erregers der Enzephalitis einer sicheren Grundlage.

Diskussion zur Enzephalitisfrage.

Stolte (Breslau): Die Influenza vermag, ähnlich wie *Zappert* ausgeführt hat, in großen Epidemien aufzutreten und dann in vereinzelten Fällen von geringerer Schwere und anderer Lokalisation. Wie der Influenzabazillus in den Bronchiektasien, läßt sich das Enc.-Virus unter Umständen jahrelang nach den akuten Erscheinungen im „Rekonvaleszenten" nachweisen. Umstimmungen des Menschen spielen eine erhebliche Rolle, wie Kriegsentbehrungen, andere Infektionskrankheiten, Schädigung durch Vakzination.

Fornara (Novara, Italien): Die Veränderungen im Liquor cerebrospinalis und im Gehirn der Kranken mit Akrodynie (Feerscher Neurose) sprechen auch nach den Untersuchungen von *Francioni* und *Vigni* zugunsten ihrer paraenzephalitischen Natur.

Kleinschmidt (Hamburg): Die nicht lethargische Enc. ist in den letzten Jahren zweifellos häufiger als früher. In der Praxis wird sie in ihrer meningealen oder enzephalo-myelitischen Form öfter mit tbc. Meningitis verwechselt, da auch bei den Enc.-Formen Spinnwebsgerinnsel im Liquor vorkommt, das ohne Tuberkelbazillennachweis nicht beweisend ist. Bei der Enc. fehlt die Verminderung des Liquorzuckers.

Lövegren (Helsingfors) fragt *Silverman*, wieviel familiäre Fälle von Poliomyelitis er beobachtet hat.

Silverman-Syracuse (Neuyork) hat unter 133 Fällen 10mal mehrere Kinder einer Familie erkranken sehen.

Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde.

Sitzung vom 20. November 1930.

v. Kuenburg (Dr. phil.): *Vortrag über psychologische Betrachtungsweise zentral bedingter Sprachstörungen.*

Die Sprachstörungen des Kindesalters sind für den Mediziner nicht weniger interessant wie für den Psychologen. Nur ausgedehnte psychologische Untersuchungen und Analysen lassen manche Art der Sprachstörung bei Kindern erkennen. Wenn von psychologischen Gesichtspunkten aus manche Formen der kindlichen Sprachstörungen als zentral bedingte, also als aphasische Störungen bezeichnet werden — obwohl diese noch nicht allseits anerkannt sind —, so geschieht dies aus der Erkenntnis ihrer Eigenart und ihrer Erscheinungsweisen. Lassen sich beispielsweise in einem bestimmten Fall als Ursache der Sprachstörung Denkschwäche (Schwachsinn), allgemeiner Entwicklungsrückstand, periphere Mängel, wie totale oder partielle Taubheit, Schwerhörigkeit u. a., ferner nervöse Störungen oder Willensschwäche *ausschließen*, und zeigen sich dagegen wesensgleiche Züge, absolut ähnliche sprachliche Ausfallserscheinungen, wie diejenigen bei den erworbenen, als Aphasien bekannte Sprachstörungen, so muß ein *Rückschluß* auf die Art der organischen Bedingtheit der Sprachstörung möglich sein. Die Demonstration bezieht sich auf einen Fall von sogenannter motorischer Hörstummheit bei einem nunmehr 17½ jährigen Jungen, der bis zu seinem 16½. Lebensjahr *kein einziges Wort*, mit Ausnahme der als Namen geltenden Worte: Mama, Papa, Ala, Ata, sprechen konnte. Durch Zeichen (Gebärden) und l,l-Lauten konnte er sich mit seiner Umgebung notdürftig verständigen. Seit Jahresfrist in Sprachheilbehandlung erwarb er sich, trotz der unendlichen Schwierig-

keiten beim Spracherwerb, einen beträchtlichen Wortschatz, den er spontan in geeigneten Situationen anzuwenden imstande ist. Es wurde weiter gezeigt, daß der Junge außer der motorischen Sprachstörung noch motorische Störungen allgemeiner Art und ganz erhebliche Störungen optisch-agnostischer Art hat; Sprachverständnis ist weitgehend vorhanden, doch bestehen Verständnisstörungen rein sprachlicher Natur. Über die zahlreichen psychologischen Einzeluntersuchungen des *akustischen* Auffassens, Unterscheidens und Deutens, über *optische Versuche,* ferner über *Denkversuche* u. a. m. wurde auszugsweise berichtet. Zum Schluß wurde auf die verschiedenen wissenschaftlichen Probleme, die mit dem Fall in Zusammenhang stehen, hingewiesen.

Aussprache:

Nadoleczny: Isserlin ist zuzustimmen, daß man derartige Fälle nach allen Richtungen sorgfältig untersuchen soll, statt sich mit der Diagnose „Schwachsinn" zu begnügen. Gerade dieser Fall zeigt, daß *Nadolecznys* Bemühen die „echte Hörstummheit" von der „verzögerten Sprachentwicklung" zu unterscheiden (Handb. d. Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Bd. V), richtig ist. Ob diese Bezeichnungsweise nicht doch besser ist als „angeborene Aphasie", und ob man nicht doch die Benennung A — phasie im bisherigen Sprachgebrauch für Sprachverlust beibehalten soll, sei dahingestellt. Sektionsbefunde fehlen ja noch! Hier liegen motorische, optische, Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen vor, die ja allein nicht aus dem Mangel an Sprache erklärt werden können. Aus ihnen besteht der Intelligenzrückstand. Bei genauer Untersuchung solcher Fälle kommt man auf Einzeltypen, deren Unterbringung in ein diagnostisches Schema (Hörstummheit, Aphasie u. a. m.) Schwierigkeiten macht. Man muß sich fragen, warum es so langsam vorwärts geht, nachdem der Symbolwert der Wörter erkannt ist, während es bei der verzögerten Sprachentwicklung, bei Taubheit und Taubblindheit doch dann rascher geht. Die Verzerrung der Sprachakzente erweckt den Eindruck, man habe es mit einem Tauben oder hochgradig Schwerhörigen zu tun, was ja nicht der Fall ist. Fehlten auch in der Lallsprache die richtigen Akzente, die Ansätze zu richtiger Sprachmelodie? Wurden vor der Behandlung außer hinweisenden auch nachahmende Gebärden gebraucht? Wie verhielt sich Geruch und Geschmack?

Isserlin: Eine genaue psychologische Analyse ist Vorbedingung für die klinische und pathophysiologische Auffassung von Fällen, wie ein solcher demonstriert worden ist. Der Vortragenden ist es gelungen, darzutun, daß der schwere Sprachmangel nicht aus allgemeinen, insbesondere intellektuellen Schäden herzuleiten ist. Selbst wenn intellektuelle Mängel primär gegeben gewesen sein sollten, könnten sie nur geringfügig sein und den Sprachschaden nicht erklären. Man wird vielmehr primär eine *umschriebene* Schädigung annehmen müssen. *I.* legt dar, inwieweit auch solche Sprachschäden unter den Begriff der Aphasie geordnet werden könnten. Jedenfalls wären auch entsprechende anatomische Unterlagen *(Broca, Wernicke)* anzunehmen. Die Frage nach dem Vikariieren der anderen Hemisphäre wird hierbei berücksichtigt. Für das Gesamt der Fragen nach den Ursachen des geistigen „Zurückbleibens" von Kindern sind die hier entwickelten Gesichtspunkte von theoretischer und praktischer Bedeutung. Auf Vorhalt von *Bostroem:* Das psychologische Bild entspricht nicht dem von Athetotischen. Zur Bemerkung von *Nadoleczny:* Die musischen Eigenschaften der Sprachprodukte könnten wohl denen Aphasischer entsprechen. Genauere Untersuchungen sind noch durchzuführen.

Benjamin: Das Verständnis vorliegender Störung würde wesentlich gefördert, wenn man Näheres über die psychische Gesamtentwicklung des Patienten erführe. Manche Vertreter der Sprachheilkunde stehen dieser Seite des Problems, das für die Sprachentwicklungsstörung grundlegend ist, auch heute noch fremd gegenüber. Die Frage der Debilität ist bei der Hörstummheit manchmal selbst bei genauester Untersuchung nicht zu entscheiden. Vor allem wird man sich gelegentlich nicht darüber klar, ob das Kind nicht spricht, weil es debil ist, oder ob es debil ist, weil es nicht spricht.

Bostroem: Es wäre gewiß schade, wenn man den vorgestellten Fall einfach mit der Diagnose Schwachsinn abgetan hätte. Gleichwohl möchte ich aber bei dem Fall eine gewisse intellektuelle Minderveranlagung vermuten. Nimmt man an, daß die Ausfallserscheinungen von seiten der Sprache, des optischen Erkennens und der Praxis auf Herderscheinungen beruhen, so ist es allerdings merkwürdig, daß die motorische Region ganz verschont geblieben ist. In seinem psychischen Verhalten erinnert der Junge an manche Abortivformen der Athetose. Sein Gesichtsausdruck und die gelegentlich explosive Art des Sprechens könnten ebenfalls daran denken lassen. *B.* fragte, ob etwa auch sonst Zeichen der Athetose bei ihm festzustellen sind, insbesondere, ob etwa das Sprechenlernen durch übertriebene Mitbewegungen behindert wurde.

Autoreferate (*Husler*-München).

Sitzung vom 11. Dezember 1930.

Demonstrationen aus der Universitäts-Kinderklinik.

Kleber demonstriert einen Fall von geheilter, chronischer Miliartuberkulose bei einem 6jährigen Mädchen. Der Fall verlief unter einem der akuten Miliartuberkulose analogen, stürmischen Krankheitsbild, während bei jüngeren Kindern der Verlauf meist ein torpider ist. Die Ausheilung erfolgte röntgenologisch mit Resorbierung der miliaren Herde, welche Form nach *Duken* bessere Aussichten auf Dauerheilung gibt als die verkalkenden Formen. Therapie: Freiluftbehandlung, allgemeine Tuberkulosetherapie.

Aussprache:

Husler: Hinsichtlich der Bezeichnung „Miliartuberkulose" bestehen verwirrende Begriffsbildungen. Man sollte die allgemeine Miliartuberkulose des Körpers — auch in der Nomenklatur — sorgfältig trennen von einer mehr lokalisierten, also die generelle von einer mehr „isolierten lokalen Miliarstreuung" der Lungen oder anderer Organe. Selbstverständlich ist die Prognose der beiden Typen eine grundsätzlich verschiedene. Das Radiogramm der Lungen kann gewiß in beiden Fällen übereinstimmend sein.

Ullrich demonstriert einen 2¾jährigen Knaben mit *Morbus Gaucher*, von dem ein älterer Bruder im Alter von 3 Jahren unter gleichen Erscheinungen gestorben ist. Zunahme des Leibesumfanges wurde erstmals im 17. Lebensmonat bemerkt. Jetzt riesenhafte Vergrößerung der Milz und Leber. Keine stärkere Schwellung der peripherischen Lymphdrüsen. Es besteht starke Anämie und hochgradige Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese. Keine Hautpigmentierung. Die Diagnose wird durch Milzpunktion sichergestellt, die auch die Differenzierung von einer lipoidzelligen Spleno-Hepatomegalie vom Typus *Niemann-Pick* ermöglicht. Rasch fortschreitende Anämie sowie mechanisch bedingte, zunehmende Dyspnoe und Zirkulationsstörungen machen die Splenektomie dringend. Die Entfernung der 1728 g schweren Milz hat wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes und der Anämie zur Folge. Die

Thrombozyten sind in 14 Tagen fast zur Norm angestiegen. Die vorläufigen Ergebnisse der histologischen Untersuchung und der chemischen Analyse der exstirpierten Milz sprechen für typischen Morbus Gaucher.

Aussprache:

Hentschel: Aus den nach *Epstein* und *Lieb* erhaltenen Milzextrakten wurde eine Substanz gewonnen, die sich wie Kerasin verhält; die chemische Identifizierung steht noch aus. Im Milzvenenblut war Lezithin-P. sowie Gesamtsteringehalt nieder, der Wert für das Unverseifbare normal hoch.

Wiskott zeigt: a) 10 jährigen Knaben mit klassischem Parkinsonismus (Rigidität, Maskengesicht, Tremor, Pulsionen, paradoxe Kinesie, Hyperhidrosis, Salivation, Dakryorrhöe). Bemerkenswert ist die Angabe, daß das Kind im Dezember 1919 um 8 Wochen zu früh geboren wurde, weil die Mutter eine schwere Lungenentzündung hatte. Geburtsgewicht $2^1/_2$ Pfund. Sehr schlechte Entwicklung von Anfang an, so daß die Eltern die jetzige Erkrankung bis auf die erste Lebenszeit zurückführen möchten. Die ersten sicher parkinsonistischen Zeichen sind für das 4. Lebensjahr zu erfragen. Es bestehen enge Beziehungen (vielleicht Identität) zwischen dem Erreger der epidemischen Grippe und dem Erreger der epidemischen Enzephalitis. Bei der akut pulmonalen Erkrankung der Mutter ist also immerhin an eine ***intrauterine Virusübertragung*** zu denken, so daß der Parkinsonismus als Folgezustand einer intrauterinen epidemischen Enzephalitis angesehen werden könnte. Weitere ätiologische Möglichkeiten könnte man im Geburtstrauma sehen, dessen Lokalisation im extrapyramidalen System aber meist andere Syndrome zur Folge hat. Evtl. könnte eine in der Säuglingszeit (1920!) stattgehabte epidemische Enzephalitis durch die Frühgeburtenschwäche kaschiert gewesen sein.

b) $2^1/_4$ Jahre altes Mädchen, das eine Meningokokken-Pneumokokken-Meningitis überstanden hat. Empfehlung der Anwendung von zahlreichen kleinen Dosen von Antipyretizis (Chinin, Pyramidon, Aspirin) zur Kupierung längerer infektiös bedingter Fieberperioden (nach *Heubner*). In diesem Fall wurde eine in die 4. Woche überdauernde Febris intermittens bei noch eitrigem Punktat und positivem Kokkenbefund mit kleinen häufigen Dosen Aspirin abgeschnitten. Nach Fortlassen des Medikaments bleibt die Temperatur afebril. Heilung. — Bei einem 5 monatigen Säugling mit Meningokokkenmeningitis ließ sich der gleiche Effekt mit Euchinin erzielen.

Pfaundler: Demonstrationen und Bericht über eine Anzahl schwerer, akuter hämatologischer Krankheitsfälle im Spiel- und Schulalter, die zu Annahmen wie Aleukämie, aplastische perniziöse Anämie *(Biermer)*, deren definitive Signatur mit jeder dieser Diagnosen aber doch verfehlt und unzulässig erscheinen muß. Es handelt sich um Kinder, die an einem (allerdings vielfach ziemlich unscheinbaren oder okkulten) infektiösen eitrigen Prozeß, zumeist Mandeln oder Mittelohr betreffend, hochfieberhaft erkrankt waren, und bei denen diphtheritische, skorbutähnliche Anämie im Vordergrunde standen. Gegen akute Leukämie sprach nicht allein die meist hochgradige Leukopenie, sondern auch das Fehlen pathologischer weißer Blutzellen in irgend beträchtlicher Zahl. Die Biermersche Krankheit, an die angesichts des hohen Färbeindex (meist 1, 3—1, 6), beträchtlicher Anisozytose und Poikilozytose sowie Urobilinogenurie wohl gedacht werden mußte, konnte ausgeschlossen werden angesichts des oft foudroyanten Verlaufes, der starken Beteiligung des Leukozytenapparates, des völligen Fehlens von Megaloblasten, auch einer *größeren* Zahl von Normoblasten, ferner des Fehlens der Veränderungen an der Zunge,

Magensekretion und Nervensystem, endlich des refraktären Verhaltens gegen Lebertherapie. Eine Agranulozytosis vera im Sinne von *Schultz* konnte nicht vorliegen, da bei dieser hochgradige Anämie und hämorrhagische Diathese fehlen, Gelbsucht und tödlicher Ausgang obligat sein sollen, was freilich nach *Brogsitter* nicht zutrifft. Auch in den weiteren Rahmen dieses Schadens, nämlich den der aplastischen Anämie (wofür *Frank* den wenig glücklichen Namen Aleukie verwendet) lassen sich diese kindlichen Erkrankungen nicht einreihen, da es keineswegs zur „Erstickung der potentiellen Blutbildungsherde", zur Panmyelophthisie kommt, die Abwehrreaktion der Parenchyme auf den Schaden vielmehr ganz deutlich klinisch wie anatomisch in Erscheinung tritt. Es muß den gemeinten Fällen, die zum Teil für Monate, zum anderen Teile dauernd in Heilung übergingen, nicht nur ein (reversibler) Markschaden, sondern auch eine Schädigung des Lympoid- und wohl auch des Histiozytensystems, also eine Art Panhämatotoxikose mit allgemeiner Zytopenie zugrunde liegen. Nach Besprechung der für den Kinderarzt semiotisch bedeutsamen Zytopenien bei Masern, Röteln und Exanthema subitum, ferner bei der Nirvanolkrankheit (in der Choreatherapie), auf Salvarsan und bei gewissen splenisch-hepatischen Reizzuständen wird dargelegt, daß die vermeinten Zustände nicht als Krankheiten sui generis, sondern als Reaktionen auf infektiös-toxische, besonders septische Prozesse anzusprechen seien, welche Reaktionen kaum nach der Natur des Erregers, vielmehr nach besonderen konstitutionellen Bedingungen individuell stark variieren. Verhalten sich die Systeme der Erythrogonien und Megakaryozyten relativ widerstandsfähig, dann kann ein Bild wie bei der Agranulozytose entstehen. Resistiert in anderen Fällen das myeloische System, dann können Zustandsbilder nach Art der Perniziosa resultieren. Am häufigsten zeigt sich bei dem Kinde das lymphoide System resistent, was zu sogenannten lymphatischen Reaktionen führt und die Prognose offenkundig günstig beeinflußt. In einem jüngst zur Obduktion gelangten Falle bot das Mark in den langen Röhrenknochen makroskopisch ganz das Bild einer Biermer-Anämie und mikroskopisch reichlich Erythroblastose, wogegen die Neubildung der Weißen im Mark auf ganz frühen Differenzierungsstadien steckengeblieben war und in vielen anderen Geweben kleine Bildungsherde angetroffen wurden, die an jene bei myeloischer Leukämie erinnern. Solche Fälle, die scheinbar gleichzeitig die verschiedensten der eingangs erwähnten Diagnosen rechtfertigen, sind weder im Material der Münchener Kinderklinik Unika, noch an anderen Orten unbekannt (siehe beispielsweise *Labadee, Opitz, Baisch*). Das Anklingen an die Leukämie bei solcher *septischer zytopenischer Panhämatose* wird durch einen allerjüngsten Fall besonders deutlich, der noch in Beobachtung steht und bei dem sich sogar eine chloromartige Periostalinfiltration an der Schläfe zeigt. In manchen Fällen des Vortragenden ist die Sepsis gewiß nicht „e leukopenia" entstanden. Daß die letztere diphtheritische Schleimhautprozesse hervorruft oder wenigstens vorbestandene infektiöse Läsionen in dieser Richtung ausarten läßt, muß zugegeben werden (Nirvanolhämatose!).

Die in der Pathologie der Erwachsenen geläufigen Bilder von schweren Blutkrankheiten erweisen sich für das frühe Kindesalter als Prokrustesbetten, in die die Fälle einzuzwängen keinen Sinn hat. Jeder davon muß mehr oder weniger als Sonderfall individueller Reaktion auf einen septischen Infekt studiert werden. Die dynamische Blutuntersuchung verspricht besseres Verständnis. Die Therapie bedient sich symptomatisch der oft sehr wirksamen Transfusionen. Ätiotrop ist die Aufsuchung des infektiösen Herdes das Wichtigste (Tonsillen, Mastoid usw.). *Husler*-München.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

VIII. Nervensystem und Gehirn.

Zwei Fälle von nervöser Komplikation bei Windpocken. Von *V. Borra*-Turin. Riv. d. Clin. Ped. 1930. S. 273. H. 4.

Nach Aufzählung der in der Literatur bekannten nervösen Komplikationen der Windpocken berichtet der Verf. über zwei selbstbeobachtete Fälle, von denen einer an akuter zerebellarer Ataxie, der andere an Ophtalmoplegie litt. Die Kinder standen im Alter von 5 und 8 Jahren. Die nervösen Symptome beider Kinder begannen noch während des Abheilens der Varizellenpusteln, aber nach Absinken des Fiebers.

Der Verf. erörtert dann ausführlich die bekannte Frage, ab die postvarizellöse Enzephalitis durch das Varizellenvirus hervorgerufen wird oder ob es nur der Wegbahner des Enzephalitisvirus ist. *K. Mosse.*

Enzephalomyelitis nach Varizellen. Von *L. Babonneix*-Paris. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Der Verf. berichtet über 2 selbstbeobachtete Fälle von Enzephalomyelitis nach Varizellen bei einem 2- und 7jährigen Kind. Bei dem ersten Kind traten die Erscheinungen am Tage nach der Eruption des Exanthems auf und bestanden im Beginn in konvulsivischen Erscheinungen, später in choreaähnlichen Bewegungsstörungen. Bei dem anderen siebenjährigen Mädchen traten die nervösen Erscheinungen erst allmählich im Verlauf der Varizellen auf. An den oberen und unteren Gliedmaßen entwickelten sich Paresen fast sämtlicher Muskeln, alle Sehnenreflexe waren erloschen. Babinski negativ. Die Sensibilität war ungestört, ebenso die Psyche.

Der Verf. erörtert die Differentialdiagnose gegen Enzephalitis lethargica, und kommt zu dem Schluß, daß die Varizellen fraglos ein neurotropes Virus besitzen. Ob dieses Virus der Erreger vorbeschriebener Krankheiten ist oder nur der Schrittmacher anderer Bakterien, muß dahingestellt bleiben.

K. Mosse.

Wo erfolgt die Resorption des Liquors? Von *W. Dandy.* Journ. amer. med. ass. *92.* 2012. 1929.

Auf Grund seiner Tierversuche kommt Verf. zu der Ansicht, daß die Zerebrospinalflüssigkeit direkt durch die Kapillaren der Pia-Arachnoidea zur Resorption gelangt. Lymphgefäße spielen dabei, wie Versuche mit Farbstoffen zeigten, keine Rolle. *Schiff.*

Zur Indikation der Zisternenpunktion. Von *A. Bennett.* Journ. amer. med. ass. *93.* 1929. 1060.

Bei der Meningokokkenmeningitis wird dieser Weg zur Serumtherapie empfohlen. *Schiff.*

Über die Glykolyse und das Verhalten der Milchsäure im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. Von *H. Fasold* und *H. A. Schmidt.* Klin. Wschr. 1929. S. 1532.

Zellfreier Liquor zeigt keine Glykolyse. Der geringgradige Zuckerabbau in zellhaltigem, normalem und pathologischem Liquor beruht in der Hauptsache nicht auf Glykolyse, so daß die Zuckeruntersuchung durch längeres Stehen

des Liquors nicht beeinträchtigt wird. Ein Abbau von Milchsäure findet im Liquor niemals statt. *Kochmann.*

Milchsäure und Phosphor in der Rückenmarksflüssigkeit. Von *G. de Toni.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Da nach modernen Anschauungen Milchsäure und Phosphor eine zentrale Stellung im Zuckerstoffwechsel einnehmen, hielt der Verf. es für interessant, Zucker, Milchsäure und Phosphor im Liquor cerebrospinalis zu untersuchen.

1. Bei intakten Meningen fand sich bei normalem Zuckergehalt als Mittelwerte für Milchsäure 17,1 mg-% (12,3—17,1 mg-%) und für anorganischen Phosphor 1,25 mg-% (0,80—1,57 mg-%).

2. Bei Hyperämie der Meningen (Meningismus) ist der Zuckergehalt des Liquors im allgemeinen etwas gesteigert. Die Werte für Milchsäure und anorganischen Phosphor sind normal, nähern sich aber der oberen Grenze des normalen.

3. Bei einem Fall von spasmophilen Krämpfen fand sich ein sehr hoher Zuckerwert, Milchsäure und Phosphor aber waren unerheblich gesteigert.

4. Bei tuberkulösen und eitrigen Meningitiden war der Zuckerwert sehr niedrig, während die Milchsäure stark vermehrt war (im Mittel 63,2 mg-%). Auch der Phosphor zeigte sehr hohe Werte (im Mittel 2,41 mg-%).

5. Bei Rachitis waren die Zuckerwerte normal, die Werte für Milchsäure und Phosphor dagegen niedrig.

Der gesamte Phosphor des Liquors ist anorganischer Phosphor.

K. Mosse.

Über eitrige Meningitis. Von *Kaulbersz*-Marynowska. Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bericht über einen Fall von aseptischer eitriger Meningitis bei einem 5 Monate alten Säugling, die in wenigen Tagen abheilte. *Unshelm.*

Zystizerkenmeningitis. Von *H. Beumer.* D. med. Wschr. 1930. Nr. 21.

Kasuistik: 8jähriger Junge erkrankt plötzlich mit Erbrechen, heftigen Kopfschmerzen und Lähmung im rechten Abduzens, Fazialis und mit Paresen im rechten Arm und Bein. Langsame Besserung des Zustandes unter Bettruhe und Jod. Es bleiben bestehen Abducens- und Fazialislähmung und eine gewisse Schwäche in der rechten Hand. Leukozyten 13000. Tuberkulin-Reaktion positiv. Liquordruck erhöht. Nonne positiv. Zucker positiv. Hauptsächlich Lymphozyten im Sediment. Erst die Färbung des Sedimentes nach *May-Grünwald* läßt reichlich eosinophile Zellen erkennen. Es wird daraus die Diagnose auf Zystizerkenmeningitis gestellt. *W. Bayer.*

Kapillarmikroskopie und Schwachsinn. Von *L. Doxiades* und *R. Hirschfeld.* Klin. Wschr. 1930. S. 20.

Zwischen Schwachsinn und Archokapillaren bestehen keine Beziehungen. Eine objektive Verständigung über diese Frage erscheint aber unmöglich, da bei der Beurteilung der Kapillarbilder subjektive Momente und einseitige Orientierung vorwiegen. *Kochmann.*

Beitrag zur Psychologie und Psychopathologie typischer Schulkonflikte auf den verschiedenen Altersstufen. Von *Anni Dohme.* Ztschr. für Kinderforschung Bd. 36. H. 3. S. 397—479.

„Ein Konflikt entsteht, wenn verschieden gerichtete Strebungen von starkem Gefühlswert aufeinandertreffen und miteinander um die Entscheidung ringen."



Die Verfasserin schildert hauptsächlich auf Grund ihrer eigenen Erfahrungen als Lehrerin eine ganze Reihe von Konfliktsverläufen bei normalen, milieugeschädigten und endlich bei psychopathischen (auffälligen) Kindern. Die im einzelnen etwas breit dargestellten Ko.verläufe müssen nachgelesen werden. Für das normale Kind werden typische Ko. der Unterstufe, der Mittelstufe und der Oberstufe unterschieden. Das Kind muß am Anfang lernen sich einzufügen, dann tritt das Rivalitätsstreben auf, endlich auf der Oberstufe die Ko. der Pubertät. Beim normalen Kinde sind häufig nur Einzel-Ko. vorhanden, Konfliktketten weisen auf Milieuschädigung. Die Ko.verhältnisse des normalen, in geordnetsten Verhältnissen lebenden Kindes in der Schule sind reine Schul-Ko. Das auffällige Kind hat häufig mit Ko.ketten zu tun, es handelt sich auch bei ihm nicht um reine Schul-Ko. Die negative Seite der Konflikte zeigt sich am deutlichsten bei den auffälligen Kindern: ihnen wird das Leben erschwert. Der Ko. hat aber auch eine positive Bedeutung, die sich allerdings nur beim normalen Kinde auswirken kann. Er ist eine für jedes normale Kind notwendige Entwicklungsbedingung. Je größer die seelische Differenziertheit des Kindes, um so mehr Ko. wird es auszutragen haben. Der gelöste Ko. veranlaßt das Kind, eine gewisse Richtung einzuschlagen oder in ihr zu verharren. Er ist eine Bedingung der Persönlichkeitsfindung.

Eliasberg-München.

Die faulen Schüler. Von *Blonsky*. Ztschr. für Kinderforschung Bd. 36. H. 1. S. 1—16.

Bei einer großen Zahl von Schülern beiderlei Geschlechts, welche zusammen die Schule in Moskau besuchen, wurde folgendes festgestellt:

1. Schülerfaulheit ist ganz überwiegend eine *Männerfrage*. Der Prozentsatz der faulen Mädchen im Verhältnis zu der der Knaben ist, namentlich in den oberen Klassen wie 1:10.

2. Die Schulfaulheit findet sich in 3 verschiedenen Typen:

a) Das gesunde, lebhafte und bewegliche Kind kann sich in die Sitzschule nicht schicken. Die Schule sollte versuchen, die natürlichen Bewegungstendenzen solcher Kinder auszunützen.

b) Der schwächliche, apathische, intellektuell schwach entwickelte Faulenzer. Hier tut eine Stärkung der körperlichen Kräfte not.

c) Die Kinder, die ihrer Entwicklung nach nicht in die Klasse hineingehören, in der sie sind, entweder nicht mitkommen oder zu weit voran sind. Eine gewisse Rolle unter den Ursachen der Faulheit spielt ferner die Persönlichkeit des Lehrers und die Stellung des Kindes in der Familie

Eliasberg-München.

Ein Arbeitsversuch an Fürsorgezöglingen. Von *Weiß*. Aus der psycholog. Anstalt der Universität Jena. Ztschr. für Kinderforschung. Bd. 36. H. 2. S. 195—245.

Die Untersuchung stellt sich das Ziel, das Willens- und Affektleben der Kinder:

1. in freier, klinischer Beobachtung,
2. auf Grund von Versuchsanordnungen

darzustellen und die Ergebnisse zu vergleichen. Es handelte sich um Kinder aus der thüringischen Landesanstalt.

In der freien Beobachtung gliederten sich die Kinder in:

1. vorwiegend oder dauernd Asoziale,
2. Kinder mit auffallenden periodischen Schwankungen,
3. Kinder ohne akute, grobe Erziehungsschwierigkeiten,
4. die übrigen Kinder.

Als Versuch wurde eine fortlaufende Arbeit im Sinne *Kraepelins* verwendet, nämlich ein Durchstechversuch, einerseits technisch leicht genug, um auch von den Kleinsten durchgeführt zu werden, andererseits geeignet, auch kompliziertere Verhaltungsweisen im Verlauf der Arbeit hervortreten zu lassen.

Für die Psychologie der Arbeit ergibt sich eine Bestätigung der schon von *Lau*, dem Referenten, und anderen öfter hervorgehobenen Tatsache, daß die primäre Motivation der Einzeltätigkeit durch entferntere indirekte, übergreifende Willensspiele verändert werden kann. Verfasserin spricht von einem Bedeutungswandel der Aufgabe. Nach diesem Bedeutungswandel der Aufgabe, aber auch nach anderen Momenten werden Verlaufsformen unterschieden.

1. Ablaufform: Kurze Arbeit, ohne Wiederaufnahme. Einheitlicher konfliktloser Handlungsverlauf; sorgfältige Arbeitsweise, sachliche, aber ziemlich oberflächliche Haltung ohne stärkere Affektäußerung.

2. Form. Lange Arbeit ohne Wiederaufnahme, ausdauernde Arbeitseinstellung, hohe Minutenleistung.

3. Form: Wiederaufnahme der Arbeit mit relativ kurzer Dauer.

4. Form: Wiederaufnahme von langer Dauer. Auch qualitativ gute Leistungen, Kontrollen der Arbeit, konfliktreiches Erleben.

Oft werden die Konflikte in die Arbeit hineinverwebt, manchmal auch nicht. Bemerkenswert ist, daß die Dauer der spontanen Leistung und der Leistungsgröße in der Zeiteinheit in keinem vorher bestimmbaren Verhältnis steht.

Hier liegt bekanntlich ein wichtiges Problem des Wirtschaftslebens, da ja die konstante Beziehung der Leistungssteigerung zur Verkürzung des Arbeitstages behauptet bzw. bestritten wird. Bezüglich der Ähnlichkeit bzw. der Wiedererkennbarkeit des Kindes nach dem Protokoll des Versuchs und auch der freien Beschreibung, kommt die Verfasserin zu vorsichtigen Formulierungen. Es ist ja auch klar, daß die Schwierigkeiten des sozialen Gemeinschaftslebens, namentlich die durch sexuelle Triebe gegebenen Schwierigkeiten, im Versuch nicht ohne weiteres hervortreten werden. Dagegen erweisen sich im Versuch dem Sexuellen verwandte Triebschichten als besonders erregbar. So wird sehr interessant von einem Knaben berichtet, der während der Arbeit spontane Äußerungen tut, dahingehend, daß seine Arbeit ein Zeichen von Gutsein sein, dann aber plötzlich erklärt, er müsse die Versuchsleiterin totmachen.

Periodisch stark verstimmte Kinder zeigten auch im Versuch ein spannungsreiches Verhalten. Im ganzen ist der Motivationszusammenhang der Arbeit ziemlich charakteristisch und es ergibt sich eine gewisse Bestätigung der freien Beobachtung. *Eliasberg*-München.

IX. Sinnesorgane.

Bakteriologische Befunde bei der Mastoiditis der Kinder. Von B. Spahr. Amer. journ. dis. child. *37*. 1929. 541.

Bei akuten Ernährungsstörungen wurden Koli- und Morganbazillen gefunden. In den anderen Fällen Pneumokokken, Strepto- und Staphylokokken. *Schiff.*

X. Zirkulationsorgane und Blut.

Blutmengenuntersuchungen im Kindesalter. Von *H. Seckel.* Klin. Wschr. 1930. S. 441.

Die Farbstoffinjektionsmethode bedarf einer sehr genauen und fortlaufenden Kontrolle der Farbstoffverteilung und -ausscheidung. Bei Injektionen in den Sinus tritt erst nach 3 Minuten eine gleichmäßige Durchmischung des Blutes mit dem Farbstoff ein. Nach 6 Minuten beginnt bereits die Ausscheidung des Farbstoffes aus dem Plasma. Der Spielraum für übereinstimmende Doppelbestimmungen engt sich im Kindes- und besonders im Säuglingsalter auf 1½—2 Minuten ein. Trotzdem besteht bei älteren Kindern noch eine Fehlergrenze von etwa ± 2,5 %. Die vollständige Ausscheidung des Farbstoffes dauert 2—3 Wochen. Verfasser hat an 40 Säuglingen und 40 älteren Kindern Versuche angestellt. Der relative Mittelwert für die Plasmamenge beträgt bei Kindern überhaupt 5 %, für die Blutmenge 8,5 %. Der Anteil des Plasmas am Gesamtblut ist bei Kindern, abgesehen von den Neugeborenen, um 5—10 % höher als bei Erwachsenen. Die Blutmenge des Neugeborenen kann bis zu 19,5 % des Körpergewichts betragen. Im Lebensalter von 6 und von 12 Jahren sind Flutzeiten der kindlichen Blutmenge zu beobachten mit Werten von 9,5—12 % des Körpergewichtes; der Plasmaanteil ist immer stärker vermehrt. Die Geschlechtsdifferenzen der Blutmenge sind bei Kindern gering. Abnorm hohe Blutmengenwerte fallen mit Perioden gesteigerten Wachstumes zusammen. Die Blutmenge ist abhängig von dem Blutgehalt der Depotorgane. deren wichtigstes die Milz ist. Ihre Fassungskraft beträgt beim Säugling 70—140 ccm. Auch die Kapillarsysteme der Haut, des Darmes und der Leber sind bei der Blutregulation beteiligt. Ein Kind mit angeborenem Herzfehler hatte eine Plasmamenge von 4,03 % und eine Blutmenge von 12,8 % des Körpergewichtes. Im Kollaps ist die kreisende Blutmenge vermindert. Sehr niedrig ist sie beim Myxödematösen und bei Nephropathien im ödematösen Stadium. Bei der Ausschwemmung der Ödeme steigt die Blutmenge. Bei Durchfallskrankheiten und Dystrophien sinkt die Blutmenge, das Plasma stärker als die Erythrozyten. Bei allen Ernährungsstörungen im Säuglingsalter haben die Blutmengenwerte eine große Schwankungsbreite. *Kochmann.*

Die wahrscheinliche Existenz eines neuen, mit den drei bekannten Blutgruppengenen (O, A, B) allelomorphen, A' benannten Gens mit den daraus folgenden zwei Blutgruppen: A' und A' B. Von *Oluf Thomsen, V. Friedenreich* und *E. Worsaae.* Klin. Wschr. 1930. S. 67.

Es gelang den Verfassern, zuerst bei Erwachsenen, dann aber auch bei Neugeborenen eine gegenüber den drei bekannten völlig selbständige Blutgruppenanlage festzustellen. Demnach gäbe es jetzt sechs verschiedene Blutgruppen. *Kochmann.*

Hemmung der Blutgerinnung durch Coffein. natr. benz. Von *Klinke.* Klin. Wschr. 1929. S. 1363.

Koffeinlösungen hemmen die Gerinnung des Blutes in vitro. Die Hemmung ist nicht durch $CaCl_2$, wohl aber durch Serumzusatz zu revertieren. *Kochmann.*

Einfluß der Milz auf die Regulation der Blutelemente bei jungen Tieren. Von *G. Piana.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Injektion von Adrenalin bei jungen, splenektomierten Tieren verändert (im Gegensatz zum Verhalten normaler Tiere) nicht die Zahl der roten Blut-

körperchen, steigert dagegen die Zahl der weißen Blutkörperchen besonders erheblich. *K. Mosse.*

Die pathologische (= „toxische“) Granulation der feingekörnten Leukozyten, ihre objektive Erkennung und praktisch-klinische Verwertung. Von *H. Mommsen.* Klin. Wschr. 1929. S. 2420.

Die Blutausstriche müssen mit einer auf p_H 5, 4 gepufferten Giemsalösung ½—1 Stunde gefärbt werden und werden mit der Pufferlösung abgespült. In den krankhaft veränderten Leukozyten finden sich im Protoplasma feine oder gröbere blauschwarze Pünktchen. Die gröberen dichtstehenden Granula bedeuten toxische Schädigung. Die stärkste Granulierung findet man bei Infektionskrankheiten, und zwar bei Scharlach gesetzmäßig um den 7. Tag, bei der kroupösen Pneumonie während oder kurz nach der Krise. Linksverschiebung und pathologische Granulierung gehen zeitlich nicht zusammen. Die pathologische Granulabildung ist prognostisch nicht ungünstig, weil sie den Zustand höchster Aktivität des leukozytären Apparates anzeigt. Bei tödlich verlaufenden Infekten ist die Granulabildung gering oder fehlt.

Kochmann.

Konstitutionelle infantile (perniziosaartige) Anämie. Von *E. Uehlinger.* Klin. Wschr. 1929. S. 1501.

Siebenjähriger Knabe mit zahlreichen Haut- und Schleimhautblutungen. Thrombopenie. Rotes Blutbild der perniziösen Anämie. Arsen und Leberdiät wirkungslos. Sektion ergibt quantitative Unterentwicklung des roten Knochenmarks bei erhaltener Funktionsfähigkeit des vorhandenen blutbildenden Knochenmarkes. Massenhaft Mißbildungen an den inneren Organen. Familienanamnese o. B. *Kochmann.*

Eisen und Leber in der Therapie von sek. Anämien. Von *S. Keefer* und *Yang.* Journ. amer. med. ass. *93.* 1929. 575.

Verf. empfehlen die gleichzeitige Anwendung von Leber und Eisen in der Therapie der sek. Anämien. *Schiff.*

Ein Fall von Lymphosarkom mit terminalem, leukämischem Blutbild. Von *A. Landau.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Ein Fall von Lymphosarkom, der ante exitum das Bild einer lymphatischen Leukämie darbot. *Unshelm.*

Ein Nachweis gesteigerter Kapillardurchlässigkeit bei Purpura anaphylactoides und anderen Krankheiten. Von *F. Basch.* Klin. Wschr. 1929. S. 1817.

Starke Muskeltätigkeit führt bei nierenkranken Kindern zu gesteigerter Diurese. Auch auf die Albuminurie, Hämaturie und den Blutdruck hat die Körperbewegung günstigen Einfluß. Im Stehen dagegen wird die Diurese gehemmt, eine Folge gesteigerter Kapillardurchlässigkeit. Den Wasserausscheidungsversuch im Liegen und Stehen kann man auch zur Prüfung der Kapillardurchlässigkeit bei den Purpuraerkrankungen benutzen. Im akuten Stadium ist die Diurese im Stehen gehemmt, im Heilungsstadium vermehrt.

Kochmann.



I.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig [Direktor: Prof. Dr. *Bessau*].)

Das Morbilloid der Neugeborenen.

Von

Prof. S. ROSENBAUM,
Oberarzt der Klinik.

Mit einem Beitrag über die Histologie des Exanthems

von Priv.-Doz. Dr. *Carl Krauspe*
(Pathologisches Institut Leipzig [Direktor: Prof. *A. Hueck*]).

(Hierzu Tafel I und II.)

Exanthemartige Erscheinungen beim Neugeborenen sind in der Literatur wiederholt und eingehend behandelt worden. *Leiner*[1]) beschrieb ein Erythema neonatorum toxicum, das offenbar erstmalig von *Steiner*[2]) als Erythema papulatum erwähnt worden ist. *Moro*[3]) beobachtete in der ersten Lebenszeit ein mit durchfälligen Stühlen einhergehendes Exanthem, das Exanthema dyspepticum. *Mayerhofer* und *Lypolt-Krajnović*[4, 5]) halten das Morosche Exanthem und das Erythema toxicum infantile *Leiners* für ein und dieselbe Erkrankung. Exantheme der Neugeborenenperiode als Begleiterscheinungen einer Sepsis erwähnen *Reuß*[6]) und *Langstein* und *Landé*[7]). *Rosenbaum*[8]) beschrieb ein morbilliformes Exanthem als Ausdruck grippaler Erkrankung in den ersten Lebenswochen. Da sich in 3 Fällen auf der Schleimhaut Influenzabazillen nachweisen ließen und in der Literatur, auch der pädiatrischen, über Influenza- oder Grippe-Exantheme wiederholt berichtet worden ist [*Morawetz*[9]), *Heineß*[10]), *Eichhorst*[11]), *Leindörfer*[12]), *Leichtentritt* und *Schober*[13])], so schien die Grippenatur dieses Exanthems recht naheliegend.

Inzwischen konnte dies morbilliforme, aber sicher nicht mit Morbillen identische Exanthem wiederholt beobachtet werden. Es zeigte sich dabei auch weiterhin ein recht gleichartiges Bild sowohl des Exanthems als auch seiner Begleit- und Folgeerscheinungen. Immerhin brachte die Vermehrung der beobach-

teten Fälle eine Vertiefung unserer Kenntnisse über Pathogenese und Ätiologie. Somit dürfte es an der Zeit sein, dies Krankheitsbild, das auf Grund seiner Erscheinungsform und des Lebensalters der befallenen Individuen *Morbilloid der Neugeborenen* genannt sei, einer neuen und eingehenden Erörterung zu unterziehen.

Körperbeschaffenheit.

Die Gesamtzahl der von uns beobachteten Fälle beträgt 27. Ein Überwiegen eines Geschlechts besteht nicht. Auch der Reifezustand bei Geburt ist für den Krankheitsausbruch bedeutungslos:

Tabelle 1.

Geburtsgewicht (soweit genau feststellbar).

< 2500	2500 – 3000	3000 – 3500	> 3500 g
2	8	7	5 Fälle

Die Zeit von der Geburt bis zum Exanthemausbruch, die Spanne also, die auch die Inkubationszeit des Neugeborenen-*Morbilloids* umschließt, ist — soweit das Geburtsgewicht sicherzustellen war — mit zwei Ausnahmen (Fall 8: Gewichtszuwachs von 1,3% in 23 Tagen; Fall 26: 11,8% in 35 Tagen) durch Gewichtsverlust gekennzeichnet. Er beträgt im Mittel von 22 Fällen 8,3% des Geburtsgewichts. Dies ist bemerkenswert, weil der Exanthembeginn keineswegs auf die Neugeborenenperiode im engeren Sinn, also die Zeit bis zum 10. Lebenstag mit ihrem steilen Gewichtsabfall und nur langsamen Wiederanstieg, beschränkt ist. Das Morbilloid befällt die Kinder zumeist in jener Zeit, in der die Gewichtskurve sonst durchaus anzusteigen und auch schon das Geburtsgewicht zu überflügeln pflegt. Der zum Teil recht erhebliche Gewichtsverlust (zweimal über 16, einmal über 27% des Anfangsgewichts) läßt den Schluß zu, daß entweder das Exanthem mit Vorliebe geschädigte Kinder befällt, oder daß die Inkubationszeit selbst sich schädigend auswirkt.

Alter.

Das Alter bei Exanthemausbruch schwankt, wie Tabelle 2 zeigt, zwischen dem 4. und 49. Lebenstag. Zwei Zeitspannen

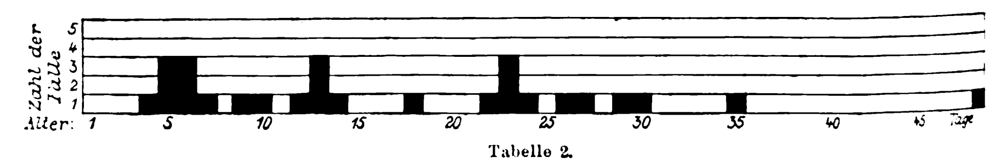


Tabelle 2.

sind vorwiegend betroffen: die vom 4. bis zum 14. und die vom 22. bis zum 30. Tag. Wenn wir mithin von einem Morbilloid der *Neugeborenen* sprechen, so ist die Neugeborenenperiode mehr dem biologischen [vgl. *Reuß*[14])] Sinne als dem üblichen Einteilungsprinzip folgend gefaßt.

Prodrome.

Weist schon das Verhalten des Gewichts auf eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes im Prodromalstadium hin, so lassen — soweit solche vorliegen — Aufzeichnungen über das klinische Bild in dieser Periode nicht selten Besonderheiten hervortreten. Zehnmal sind Temperaturanstiege notiert, die bei 4 Kindern über 39° hinausgehen. Bei 18 von den 27 Neugeborenen finden sich Organveränderungen: neunmal Katarrhe (Pharyngitis, Coryca, Otitis, Bronchitis), einmal ein schmieriges Ulkus am harten Gaumen, sechsmal eitrige Affektionen der Haut (Abszesse, Panaritien und Nabelentzündungen); einmal ist Durchfall, einmal vorübergehende Zyanose beobachtet worden. So verschiedenartig diese — zumeist wohl mit Fieber einhergehenden — Erscheinungen des Prodromalstadiums sind, so wenig sie also als krankheitseigen betrachtet werden können, so zeigen sie doch, daß eine Schädigung von Haut oder Schleimhaut im Prodromalstadium recht oft vorhanden ist. Charakteristische, immer gleichartig wiederkehrende Vorläufer aber werden im Gegensatz zu den erscheinungsverwandten Morbillen beim Morbilloid der Neugeborenen nach den bisherigen Beobachtungen vermißt.

Das Exanthem.

Das Exanthem selbst tritt ungemein plötzlich auf. Bestimmt wirkt der Reiz der äußeren Luft auf die Haut auslösend. So sahen wir mehrmals im Verlauf der Untersuchung des Neugeborenen das Hervorsprießen der charakteristischen Veränderungen. Diese Wirkung der Abkühlung — nur um eine solche kann es sich wohl handeln — ist auch bei anderen Hautausschlägen bekannt, vor allem beim Erythema infectiosum und beim Erythema toxicum infantile. Wird das Morbilloid des Neugeborenen erst einmal wahrgenommen, so ist es auch schon über weite Teile des ganzen Körpers ausgebreitet, auch in dieser Beziehung wieder bei aller äußeren Ähnlichkeit von den Masern recht verschieden.

Die einzelnen Flecke sind deutlich bis intensiv rot, zuweilen etwas karmoisin, hirsekorn- bis linsengroß, manchmal auch

größer, kaum oder wenig, dann aber gleichmäßig erhaben, ziemlich scharf, aber recht unregelmäßig begrenzt, bilden z. T. Kleeblattfiguren und fließen vielfach zusammen. Alle Teile des Körpers werden befallen, mit Vorliebe werden vielleicht die seitlichen Halsgebiete, Rücken, Brust, und die Streckseiten der Extremitäten heimgesucht. Der behaarte Kopf ist nicht immer frei. Die ganze Haut sieht oft wie übersät mit leicht erhabenen Flecken verschiedenster Größe aus. Im Gegensatz zum Bild der Masern steht die zumeist etwas hellere Farbe (eher den Röteln vergleichbar), die etwas größere Polymorphie der Einzeleruptionen, die von Anfang an gleichmäßige Verteilung des Ausschlags.

Ob Juckreiz vorhanden ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Die Tatsache, daß Unruhe fast nie zu beobachten ist, spricht dagegen. Begleitende Hauterscheinungen (z. B. Hautblutungen) fehlen im Bild des Morbilloids.

Das Exanthem besteht zumeist nur kurz (vgl. Tabelle 3): nach 1—2 Tagen ist es in der Regel vollständig verschwunden,

Tabelle 3.

Dauer des Exanthems.

	1	2	3	4	5	6	Tage
in	8	7	4	1	1	1	Fällen.

ohne Pigmentation zu hinterlassen. Nachschübe, d. h. Neueruptionen bei noch vorhandenem Exanthem, also Neuausbreitung auf bisher noch exanthemfreien Stellen oder erneute Einstreuung in vom Exanthem bereits befallene Hautpartien gehören zur Regel und treten besonders bei Entblößen des Körpers in Erscheinung. Dagegen scheinen Rezidive seltener zu sein. Unter den fortlaufend genau kontrollierten 23 Säuglingen fand sich dreimal Neuausbreitung nach völliger Abheilung. Diese Rezidive traten auf am 3., 9. und am 28. Tag (Fall 5, 15 und 1). Auch sie erschienen plötzlich. Ihr Aussehen entsprach dem des ersten Exanthems. Nie wurde eine Blasen- oder Nekrosenbildung gesehen. Schuppung wurde zwar vereinzelt beobachtet, doch schilfert die Haut in diesem Lebensalter so oft, daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob sie auf das Exanthem zurückzuführen ist.

Enanthem.

Von den Begleiterscheinungen ist am eindrucksvollsten das Enanthem auf der Schleimhaut des harten Gaumens. Nun ist

gerade dieses Gebiet im Neugeborenenalter von häufigen und auffälligen Veränderungen befallen. Von den jetzt seltenen Ulcera pterygoidea abgesehen, finden sich zarte Rötungen diffuser wie fleckiger Ausdehnung, Injektionen von Gefäßen, Petechien auch bei sonst völlig gesunden Neugeborenen. Beim Morbilloid ist die Rötung intensiv, nimmt fast den ganzen Gaumen ein und ist von zahlreichen Petechien durchsetzt. Unter unseren 27 Kindern wurde bei 20 ein solches Enanthem beobachtet. Es scheint nicht kürzere Zeit zu bestehen als das Exanthem, manchmal dies sogar etwas zu überdauern. Daß es auch schon vor Ausbruch des Exanthems vorhanden sein kann, ist nicht beobachtet.

Sonstige Schleimhauterscheinungen.

Auch die übrigen Schleimhäute bleiben nicht unbeteiligt. Schwierig ist die Beurteilung der Augenbindehäute. Der der *Credé*schen Prophylaxe folgende Silberkatarrh, die beim Neugeborenen nicht seltene Pneumokokken-Konjunktivitis und die Einschlußkörper-Blennorhöe machen ein Urteil über eine spezifische Mitbeteiligung der Augenbindehäute am Krankheitsprozeß unmöglich. Sie ist wahrscheinlich, da auch noch andere Schleimhäute katarrhalisch verändert sind. So fand sich gleich bei Exanthembeginn eine Entzündung und schleimige bis schleimig-eitrige Sekretion der Nase in 13, des Pharynx in 10 Fällen. 6 davon zeigten Nase und Rachen gleicherweise befallen. Einmal bestand eine Otorrhöe. Erinnern somit diese Befunde an die Morbillen, so steht das Fehlen einer Bronchitis im Gegensatz dazu (wobei freilich zu bemerken ist, daß auch sichergestellte Masern im Säuglingsalter ohne Bronchitis, ja überhaupt ohne nennenswerte Schleimhauterscheinungen einhergehen können).

Darm.

Ausdrücklich ist zu betonen, daß Erscheinungen von seiten des Darms in der Regel fehlen. Obwohl gerade um die Zeit des 5. Lebenstages durchfällige Stühle nicht selten sind, fanden sich Durchfälle während des Exanthems bei unseren Kranken nur zweimal und nur vorübergehend.

Lymphdrüsen.

Eine geringe, aber deutliche und allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen wurde in 16, also in mehr als der Hälfte der Fälle beobachtet. Mäßige Lymphdrüsenschwellung, besonders

axillär, ist bei ausgetragenen Neugeborenen häufig [*Coerper*[15]), *Jensen*[16])]. Für eine spezifische, dem Morbilloid zugehörige Ursache der hier in Frage stehenden Lymphdrüsenvergrößerungen spricht zunächst das Befallensein aller oder wenigstens der meisten peripheren Drüsen, sodann die Tatsache, daß gerade bei den Säuglingen mit späterem Exanthembeginn (am 22., 24., 30. und 35. Lebenstag) und ohne septische Allgemeinerkrankung solche Lymphdrüsenschwellungen gefunden sind.

Milz.

Die Milz war in 9 von den 24 während der Exanthemperiode sicher sepsis-freien Kindern palpabel, aber nie in stärkerem Maße vergrößert. *Lemež*[17]) findet bei drei Viertel seiner Neugeborenen bereits bei Geburt einen „Milztumor", in der zweiten Hälfte der ersten Lebenswoche vergrößert sich die Milz noch in 48% dieser Fälle. Mit solcher Statistik verglichen ist also eher die geringe Zahl der von uns gefundenen fühlbaren Milzen bemerkenswert. Hier mögen Verschiedenheiten in der Auffindung oder Beurteilung der Milzgröße eine Rolle spielen. Die weichen Bauchdecken der jungen Säuglinge lassen oft auch sicher nicht vergrößerte Milzen tastbar erscheinen. Auf jeden Fall gehört eine Milzschwellung *nicht* zum Neugeborenen-Morbilloid.

Leber.

Eine nennenswerte Lebervergrößerung fand sich nur einmal (Fall 21). Hier war im Vorstadium eine Bronchitis vorausgegangen.

Nabel.

Der Nabel näßte in 3 Fällen (8, 11, 13) zur Zeit des Exanthembeginns, ist in den übrigen Fällen teils von Anfang an trocken gewesen, teils wieder trocken geworden.

Nervensystem.

Keinerlei besondere Erscheinungen sind vom Nervensystem zu verzeichnen. Weder Unruhe, noch Krämpfe, noch irgendein anderes neurologisches Symptom kompliziert das Krankheitsbild. Der Liquor zeigte außer dem einmaligen Befund einer schwach positiven *Pandy*schen Reaktion nichts Pathologisches.

Urin.

Der Urin ist 15mal während des Exanthemstadiums untersucht worden. Eiweiß fehlte nur in 5 Fällen, war schwach vor-

handen in 7, deutlich in 2, stark in einem Fall. Da auch noch im Alter von 22 und 29 Tagen (Fall 23 und 21) Albuminurie bestand, handelt es sich nicht um die der Neugeborenenzeit eigene Eiweißausscheidung. Es dürfte im wesentlichen eine Fieber-Albuminurie vorliegen, da fast alle positiven Befunde mit Fieber über 38,0° vergesellschaftet waren. Urobilinogen- und Diazo-Reaktion waren stets negativ.

Fieber.

Ganz unregelmäßigen Verlauf nimmt die Temperaturkurve. 7 Fälle zeigten keinerlei Abweichungen von der Norm (36,5 bis 37,4° rektal). Unter-Temperatur (weniger als 36,5) fand sich bei einem Kind, Fieber über 37,5 bei 14, über 38,5 bei 9, über 39,5 bei 4 Kindern (3 von Anbeginn mit Sepsis komplizierte und 4 nur poliklinisch beobachtete Fälle bleiben unberücksichtigt). Wie bei den meisten infektiösen Erkrankungen der Neugeborenen findet sich also auch beim Morbilloid die ganze Stufenleiter von Untertemperatur bis zu hohem Fieber vertreten. Im ganzen ist eine Neigung zum Temperaturanstieg unverkennbar.

Blutstatus.

Ein Niederschlag dieser allgemeinen Entzündungsreaktion wäre auch im Blut zu erwarten. Aber das Gegenteil ist der Fall (vgl. Tabelle 4). Eine Tendenz zur Leukopenie ist unverkennbar — übrigens auch bei zugleich bestehender hoher Temperatur. So werden bei einem Säugling mit 39,1° 9300 (Fall 6), bei einem anderen mit 39,6° 13600 (Fall 18) Leukozyten gezählt. Selbst ein bereits mit Sepsis komplizierter Fall (4) weist nur 9400 Leukozyten auf. Unter den weißen Blutkörpern sind die Lymphozyten — dem Alter, nicht der fieberhaften Erkrankung entsprechend — ziemlich reichlich vertreten (Tabelle 5).

Tabelle 4.

Leukozytenzahlen der unkomplizierten (sepsisfreien) Fälle.

	< 5000	5000—7000	7000—9000	9000—11000	Leukozyten
in	1	3	3	2	Fällen

	11000—13000	13000—15000	> 15000	Leukozyten
in	3	3	1	Fällen

Tabelle 5.

Prozentzahl der Lymphozyten bei unkomplizierten (sepsisfreien) Fällen

	25	26—50	51—75	> 75%	Lymphozyten
in	1	5	8	2	Fällen

Innerhalb der polynukleären Zellen besteht in 5 Fällen, zweimal auch da, wo die Lymphozyten überwiegen, eine deutliche „Linksverschiebung". Hier machen die Jugendformen und Stabkernigen zusammen 23—48% der Polynukleären aus. In anderen Blutstadien, die freilich alle durch Lymphozytose charakterisiert sind, wird jede Andeutung einer Linksverschiebung vermißt. Die eosinophilen Zellen sind zumeist vermindert oder fehlen ganz (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Eosinophile pro Kubikmillimeter.

	100	101—200	201—300	301—400	401—500	501—600	601—700	Eosinophilé
in	9	4	1	2	1	1	1	Fällen

Die Blutkörpersenkung ist nur dreimal geprüft, sie war in diesen Fällen deutlich verlangsamt.

Bakteriologische Befunde.

Die bakteriologische Untersuchung der Schleimhäute hatte unter den ersten 5 Fällen dreimal den Influenzabazillus nachgewiesen. Ohne zu der Frage der Erregernatur dieses Keimes für die Grippe Stellung zu nehmen, waren wir in der ersten Mitteilung doch geneigt, auf Grund dieses Befundes ünd der vorhandenen Literatur über Hauterscheinungen bei Influenza das Morbilloid als Grippe-Exanthem anzusprechen. Von jedem weiteren Fall wurden nun Abstriche der Augenbindehäute, der Nase und des Rachens untersucht: noch bei 4 Kindern wurden Influenzabazillen nachgewiesen (Nasenabstriche Fall 4, 21 und 25), so daß nur 7 von 24 untersuchten Fällen Influenza-positiv sind. Ungefähr ebenso häufig ist der Befund von hämolytischen Streptokokken, der bei 8 von den 24 Säuglingen, z. T. auf mehreren Schleimhäuten zugleich, erhoben wurde. Für den Nachweis des Exanthemerregers kommt dies Ergebnis gewiß nicht in Frage, aber in einem anderen Zusammenhang wird es noch zu erörtern sein.

Blutkulturen wurden im Exanthemstadium neunmal angelegt. 6 dieser Fälle waren sicher Sepsis-frei. Das Ergebnis war immer negativ. Bei den 3 Kindern mit deutlich septischen Erscheinungen während des Exanthemstadiums (Fall 4, 10 und 14) wurden hämolytische Streptokokken im Blut in Reinkultur nachgewiesen, bei einem auch auf den Schleimhäuten.

Septische Mischinfektion.

Auf das klinische Bild dieser gleichzeitigen, schon im Exanthemstadium beobachteten Sepsis, sagen wir kurz „der Frühsepsis", soll nicht näher eingegangen werden. Es entspricht dem der später zu beschreibenden nachfolgenden Sepsis, wofern man von Exanthem und Enanthem absieht. Die Frühsepsis führte längstens innerhalb dreimal 24 Stunden zum Tode. Die Obduktionen (Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Priv.-Doz. Dr. *Krauspe*) ergaben: Fall 4: Pharyngitis. Bronchopneumonische Herde. Eitrige Konjunktivitis. Entzündliche Hyperplasie der Milzpulpa und Leberschwellung. Hämorrhagische Diathese: subpleurale und subepikardiale Blutungen. Blutungen im Nierenparenchym und in den Schleimhäuten der Nierenbecken, der Harnblase und des Dickdarms. Fall 10: Nekrotisierend hämorrhagische Entzündung des Gaumens und Rachens. Tracheobronchitis catarrhalis. Konfluierende hämorrhagische Herdpneumonie der rechten Lunge, besonders des oberen Unterlappens. Entzündliches Ödem der linken Lunge. Subpleurale Blutungen beiderseits. Entzündliche Schwellung der bronchialen und trachealen Lymphdrüsen. Starke Hyperämie der Magenschleimhaut. Hyperämie der zökalen Lymphknoten. Infektiöse Hyperplasie der Milzpulpa. Geringer Ikterus der Leber. Hämosiderose der Milz und Leber. Fall 14: Allgemeiner septischer Zustand der Organe. Fleckige Blutverteilung in der Brusthaut. Nekrotisierende Pharyngitis und Oesophagitis. Katarrhalische Gastroenderokolitis. Akute Hyperplasie der Milzpulpa, zentrale Leberverfettung. Parenchymatöse Degeneration der Nieren. Hyperämie und Ödem der Hirnsubstanz. Vereinzelte bronchopneumonische Herde in allen Lungenteilen.

Außer diesen frühseptischen Komplikationen finden sich bereits bei Exanthembeginn, z. T. wohl schon aus dem Prodromalstadium stammend, fünfmal eitrige Hautprozesse, viermal Schleimhautaffektionen verschiedener Art.

Nachkrankheiten.

Die Häufigkeit von Schleimhaut- und Hautinfekten dürfte kaum als zufällig zu betrachten sein. Sie spricht für eine während der Exanthemperiode vorhandene Resistenzherabsetzung mit sekundärer Invasion von Eitererregern. Beides, Verminderung der allgemeinen Immunität wie das Eindringen von Mikroorganismen durch die alterierte Haut oder Schleimhaut, führt

in der Nachperiode zu lokalen oder allgemeinen Folgekrankheiten. Ein Kind (Fall 21) erkrankt an Streptokokken-Otitis (am 12. Tag nach dem Exanthem), Abszessen (am 13.) und eitriger Kniegelenksentzündung (ein Erreger im Gelenkpunktat bakteriologisch nicht nachzuweisen); ein zweites (Fall 23) an einem umfangreichen Gesäßabszeß (kulturell: nicht hämolytischer Staphylokokkus aureus); ein drittes (Fall 19) an einer eitrigen Konjunktivitis (im Eiter Influenzabazillen) und ausgedehntem Soor; ein viertes (Fall 9) am 13. Tag an eitriger Nabelentzündung; ein fünftes (Fall 7) an Nasendiphtherie; ein sechstes (Fall 20) an eitriger Nabelentzündung am 4., an Otorrhoe am 15. Tag und daran anschließend an schwerstem Durchfall. Alle diese Fälle kommen mit dem Leben davon. 10 Kinder enden septisch; 3, wie erwähnt, bereits während der Exanthemeruption (Fall 4, 10 und 14), 7 erst in der eigentlichen Nachperiode (Fall 5, 9, 11, 15, 16, 17, 18).

Das Intervall zwischen Exanthembeginn und Sepsismanifestation (Tabelle 7) beträgt 0—13 Tage.

Tabelle 7.

Intervall zwischen Exanthem und Sepsis.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Tage
in	3		2		1			1		2				1	Fällen

Die Spät-Sepsis.

Eine eingehende Schilderung des Ablaufs der nachfolgenden Sepsis erübrigt sich. Nachstehend ein Überblick der Obduktionsergebnisse (Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Priv.-Doz. Dr. *Krauspe*): (Fall 5 und 18 sind nicht obduziert.)

Fall 9: Katarrhalische Enterokolitis. Infektiöser Zustand der Organe, Hyperplasie der Milzpulpa. Infektiöse Leberschwellung. Unregelmäßige Blutverteilung in Milz und Leber. Hämosiderose der Leber, weniger der Milz. Lipoidarmut der Nebennierenrinde. Lungenblähung.

Fall 11: Vereiterung des Nabels und der Nabelgefäße mit frischer periumbilikaler Phlegmone der Bauchwand und Übergreifen der Entzündung auf das benachbarte Peritoneum (fibrinöse Peritonitis). Infektiöse Hyperplasie der Milzpulpa und Leberschwellung. Hämosiderose der Milz und Leber. Atelektasen in den hinteren Lungenabschnitten.

Fall 15: Schwere, mit Blutungen einhergehende Entzündung der Schleimhaut des unteren Dünndarms und oberen Dick-

darms. Blutig-schleimiger Darminhalt. Infektiöse Schwellung der mesenterialen Lymphknoten. Akute Hyperplasie der Milzpulpa und Schwellung der Leber. Ausgedehnte ältere und frischere bronchopneumonische Herde in beiden Ober- und Unterlappen.

Fall 16: Hochgradige katarrhalische Pharyngitis. Ösophagitis. Tracheobronchitis. Enterocolitis catarrhalis. Hyperämie und Ödem aller Organe. Infektiöse Hyperplasie der Milzpulpa und Leberschwellung. Subpiale Blutungen.

Fall 17: Nekrotisierende Pharyngitis und Ösophagitis. Tracheobronchitis. Vereinzelte bronchopneumonische Herde. Septischer Zustand aller Organe. Entzündliche Milz- und Leberschwellung. Allgemeine Hyperämie und Ödem aller Organe. Subpleurale, subpiale und kleine zerebrale Blutungen.

Faßt man diese Sektionsbefunde mit den oben bereits mitgeteilten der im Exanthemstadium septisch zugrunde gegangenen Kinder zusammen, so ergeben sich in allen Fällen Milz- und Leberveränderungen als septische Reaktionen. Im gleichen Sinn ist die Blutungsneigung der Fälle 4, 10, 16 und 12 zu deuten. Fall 4, 11 und 17 zeigen eitrig entzündliche Hautaffektionen. In ihnen könnte zwangslos die Eintrittspforte der Sepsis gesucht werden. Fall 4, 10, 14, 15, 16 und 17 weisen eine mehr oder weniger schwere Veränderung des Pharynx, die letztgenannten 4 Fälle auch solche des Ösophagus auf. Gerade die peripheren Schleimhäute sind zumeist eitrig oder nekrotisch verändert, also dieselben, auf denen sich während des Exanthemstadiums die katarrhalischen Veränderungen abzuspielen pflegen.

Bakteriologische Untersuchungen ergaben in diesem Stadium ein eindeutiges Resultat. Von den 10 in Frage kommenden Säuglingen wurden bei 9 im septischen Syndrom Blutkulturen angelegt. Davon ergaben 8 Reinkulturen von hämolytischen Streptokokken (Fall 4, 5, 9, 10, 14, 15, 16, 17), einer (Fall 11) nicht hämolytische Staphylokokken, die kaum als Verunreinigung anzusehen sind, da sie aus zwei zu verschiedenen Zeiten, am 9. und 12. Tag nach Exanthemausbruch, am 1. und 3. Tag der klinischen Sepsis, angelegten Blutkulturen gleicherweise in Reinkultur gezüchtet wurden. Andere Erreger wurden niemals nachgewiesen.

In 5 Fällen waren hämolytische Streptokokken bereits während des Exanthemstadiums auf der Schleimhaut gefunden worden, in 4 davon (Nr. 4, 5, 9, 17) ergab die Blutkultur nach

0, 9, 18 und 5 Tagen denselben Erreger, im 5. (Nr. 18) konnte eine Blutkultur nicht angelegt werden (Tod in der Frauenklinik). Bis auf einen Fall handelt es sich also bei allen um Streptokokken als Sepsiserreger, bei der Hälfte der Fälle hat derselbe Keim bereits im Exanthemstadium auf der veränderten Schleimhaut sich nachweisen lassen.

Auch bei den überlebenden Kindern sind hämolytische Streptokokken am Werke: Fall 21 beherbergt sie im Exanthemstadium auf der Schleimhaut, im Nachstadium nach 13 Tagen im Hautabszeß; wahrscheinlich ist auch die von diesem Fall bereits erwähnte Gonitis auf Streptokokken zurückzuführen. Fall 20 erkrankt am 4. Tag an Omphalitis mit hämolytischen Streptokokken im Nabeleiter.

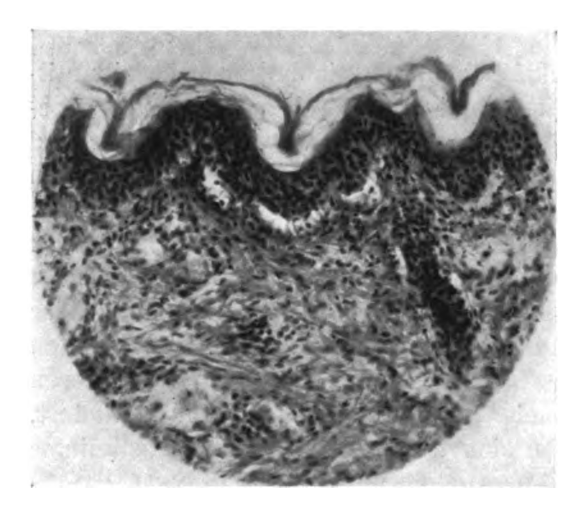


Abb. 3.
Morbilloid des Neugeborenen.
Hautschnitt.
Mittlere Vergrößerung.

Histologie des Exanthems).*

2 Kinder (10 und 14) kamen im Exanthemstadium zu Tode. Hier konnte die exanthematisch veränderte Haut pathologisch-anatomisch untersucht werden.

Grundsätzlich handelt es sich in beiden Fällen um die gleichen mikroskopisch-anatomischen Veränderungen. Ich kann mich daher auf die ausführliche Schilderung des einen Falles beschränken. Bild 3 zeigt die Verhältnisse bei mittlerer Vergrößerung. Innerhalb des Epidermisepithels im Bereich des Stratum germinativum fand sich eine vakuoläre Degeneration der Epithelzellen mit teilweise sichelförmiger Umwandlung der degenerierten Kerne. Diese eigentümliche vakuoläre Degene-

---

*) Von Privatdozent Dr. *Krauspe*, Pathologisches Institut, Leipzig.

ration war an anderen Stellen in besonderer Weise in der Schicht der basalen Epidermiszellen ausgebildet, so daß am Übergang der Epidermis in die Kutis herdförmige Aufhellungen von blasiger, heller Struktur beobachtet werden konnten (Bild 3 und Bild 4). Man hat mitunter den Eindruck, als ob an diesen Stellen durch eine Verflüssigung der basalen Schichten eine Ablösung der Epidermis von der Kutis stattfindet, und es scheint, als ob es sich dabei neben einer vakuolären Degeneration der eigentlichen Epidermisepithelien hauptsächlich um eine Lockerung des Zellgefüges handelt, bei der in erster Linie das stützende Epithelfasersystem der Epidermis eine Umwandlung

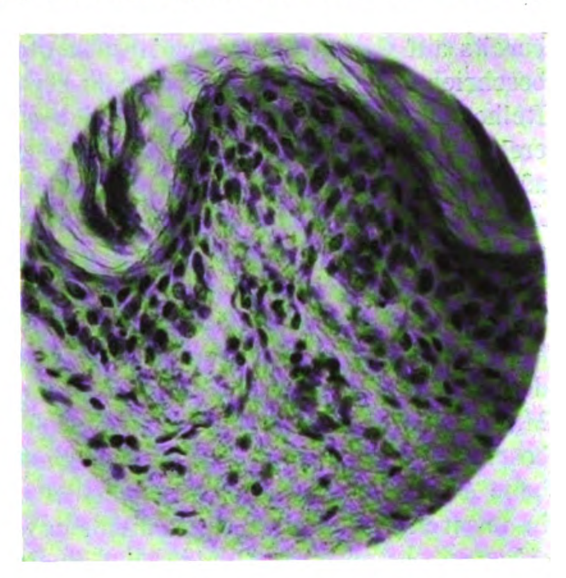


Abb. 4.
Morbilloid des Neugeborenen.
Hautschnitt.
Starke Vergrößerung.

erfahren hat. Diese degenerativ veränderten Herde liegen nun stets in der Nähe von kleinen Gefäßkapillaren, an denen man eine stärkere Blutfüllung und eine Auflockerung der Wand beobachten kann (Bild 4). In der Umgebung der kleinen Gefäßchen erscheinen die Zellen vermehrt, und zwar handelt es sich teils um Histiozyten, teils um Blutwanderzellen. Eine derartig reaktive Zellvermehrung findet sich in bescheidenen Grenzen im Bereich der ganzen Kutis und vereinzelt auch in der Umgebung von Schweiß- und Talgdrüsen. Überdies macht das ganze Kutisgewebe einen aufgelockerten ödematösen Eindruck. In den Kutisgefäßen sind stellenweise ziemlich reichlich Leukozyten angesammelt. Unter den Exsudatzellen im Bereich der Kutispapillen bemerkt man einzelne, anscheinend zerfallende Leukozyten, die sich durch einen doppelten Kern meist von ungleicher

Größe auszeichnen. Derartige Leukozyten finden sich stellenweise bereits zwischen den Epithelschichten der Epidermis.

Bei der Bewertung des vorstehend geschilderten Befundes muß man stets die bekannte Erfahrungstatsache berücksichtigen, daß das mikroskopische Bild eines Exanthems selbst bei den gutbekannten exanthematischen Infektionskrankheiten außerordentlich uncharakteristisch sein kann. Wir werden uns daher die Frage vorlegen müssen, bestehen zwischen den beschriebenen Veränderungen und den bekannten mikroskopischen Bildern bei fieberhaften Exanthemen derartige Gleichheiten oder Ähnlichkeiten, daß wir den Prozeß überhaupt in diese Krankheitsgruppe einordnen können, und zweitens, ist es bereits auf Grund dieser zwei beobachteten Fälle möglich, die beschriebenen Gewebeprozesse als etwas Besonderes aus der Reihe der bekannten Krankheitsbilder abzutrennen? Was die erste Frage angeht, so handelt es sich zweifellos um einen entzündlichen Zustand, und zwar um einen Prozeß, der die größte Ähnlichkeit mit dem Masernexanthem aufweist. Die makroskopische Ähnlichkeit des Ausschlages, die zu der Bezeichnung Morbilloid geführt hat, äußert sich also auch in der geweblichen Struktur. Besonders auffällig wird die Ähnlichkeit bei Betrachtung der eigenartigen vakuolären Degeneration der basalen Epidermisschichten. Dieser Vorgang ist von *Abramow* (18) bei Masern als ein gegen die Kutis gerichteter Epidermiskatarrh beschrieben worden. Das von dem genannten Autor beschriebene Abtropfen der schollig degenerierten Epidermiszellen war in unseren Fällen in ganz ähnlicher Weise wie auf den von *Abramow* gegebenen Abbildungen zu beobachten. Leider fehlt uns eine ausgedehnte Erfahrung über Veränderungen bei Masern, so daß wir nicht imstande sind, zu sagen, ob es sich in der Tat um einen völlig identischen Vorgang handelt. Diese Feststellung erscheint wichtig, weil wir den degenerativen Prozeß in unseren Fällen etwas anders deuten möchten, als das von *Abramow* für die Masern geschehen ist. Es scheint nämlich so, als ob in unseren Fällen neben einer degenerativen Veränderung der eigentlichen Epidermisepithelien, wie sie *Abramow* beschreibt, etwa im Sinne einer ballonierenden Degeneration nach Masern, vor allem auch eine Verflüssigung des Stützgerüstes der Epidermis, besonders auch der basalen Epithelfaserfüßchen, ausschlaggebend für den Prozeß ist (retikulierende Degeneration *Unnas*). Auch in unserem Falle fanden sich allerdings nur vereinzelt Zwillingskerne, wie sie von *Abramow* als besonders

häufiges und charakteristisches Vorkommnis bei Masern beschrieben wurden. Die außerordentlich enge Beziehung zwischen entzündlich veränderten Gefäßkapillaren und den degenerierten Epidermiszellen läßt einmal den Gedanken an eine kadaveröse Veränderung, der natürlich diskutiert werden muß, ausschließen. Andererseits entscheidet sie in der meiner Ansicht nach ziemlich müßigen Frage, ob bei einem akuten Exanthem die Veränderungen in der Epidermis oder in der Kutis beginnen, in unserem Fall zugunsten einer allgemeinen, sich von den Gefäßen ausbreitenden Schädigung. Nach den Untersuchungen von *Gans*[19]) scheint es so, als ob die von *Abramow* beschriebenen Veränderungen bei Masern zwar als sehr charakteristisch, aber nicht als unbedingt notwendig und sicher kennzeichnend aufzufassen sind. Die weitgehende Ähnlichkeit der von uns beschriebenen Fälle mit dem Masernexanthem wäre also nur ein weiterer Beitrag zu der bekannten Tatsache, daß ähnliche gewebliche Veränderungen durch ganz verschiedene auslösende Ursachen zustande kommen können. Auch ist es nicht möglich, auf Grund von 2 Fällen, die aus einem ähnlichen Stadium der Erkrankung stammen, einen auch nur annähernd befriedigenden Schluß auf den Gesamtverlauf des Krankheitsvorganges zu machen, der unter Umständen ein durchaus eigenartiger sein kann. Man braucht nur an die klinischen Erscheinungen bei der vorliegenden Erkrankung und bei den Masern zu denken. Die Zukunft muß diese Dinge und damit die zweite oben gestellte Frage nach der geweblichen Spezifität des Morbilloids klären. Jetzt können wir nur soviel sagen: Das gewebliche Bild der von uns untersuchten Veränderungen gestattet es, den Vorgang mit den akuten, fieberhaften Exanthemen in Zusammenhang zu bringen. Die Bedeutung, daß es sich um ein einfaches Exanthem bei Sepsis handelt, erscheint uns nach den vorläufigen Untersuchungen wenig wahrscheinlich, da es mit den üblichen Methoden jedenfalls nicht gelang, Bakterien in den veränderten Gewebspartien nachzuweisen.

Pathogenese.

Bei den zur Sektion gelangten Fällen handelt es sich durchweg um septische Allgemeininfektionen. Die Sepsis ist aber nicht dem Morbilloid gleichzusetzen. Die Tatsache des Überlebens der 13 Kinder, das Vorliegen eines Intervalls zwischen Exanthem und Sepsis bei der Mehrzahl der unglücklich ausgegangenen Fälle, vor allem aber die Differenz der klinischen

Bilder spricht unbedingt dagegen, daß Exanthemstadium und septischer Zustand nur etwa verschieden schwere Grade einer Erkrankung oder verschiedene Phasen desselben Krankheitsprozesses sind. Im gleichen Sinne sprechen die Blutkulturen: negative Ergebnisse im reinen Exanthemstadium, positive im septischen Syndrom. Auch einige Blutstadien weisen da, wo Morbilloid und Sepsis aufeinanderfolgen, auf diese Verschiedenheit hin. Fall 11 hat zur Zeit des Exanthemausbruchs 9600 Leukozyten, 7 Tage danach im septischen Zustand 44000. Milz und Leber sind im Exanthemstadium kaum vergrößert, im septischen ebenso wie im „eitrigen Nachstadium" beträchtlich geschwollen (Fall 4, 8, 14, 21). Die bereits erwähnten Fälle 4, 10 und 14 sind bezüglich der zeitlichen Aufeinanderfolge von Exanthem und Sepsis als Ausnahmen anzusehen. Hier kann das Exanthem schon längere Zeit bestanden haben, ehe es ärztlicherseits festgestellt wurde (was ja bei der Mehrzahl der beobachteten Kinder möglich ist), oder es können zwei verschiedene Insulte einen in seiner Resistenz minderwertigen Organismus gleichzeitig betroffen haben. Um einen solchen, gegenüber gewissen krankmachenden Einflüssen „labilen", und zwar von Natur aus labilen Körper handelt es sich beim Neugeborenen. Seine Resistenzlosigkeit gegenüber Eitererregern, die in erster Linie auf seiner mangelhaften Fähigkeit zur lokalen Entzündungsreaktion [vgl. *Bessau*[20])] beruhen dürfte, ist bekannt. Umgekehrt zeigt dieses Lebensalter eine weitgehende Immunität gegen bestimmte Infektionskrankheiten (Beispiel: Masern), während es von anderen besonders schwer heimgesucht wird (Beispiele: Ruhr, Keuchhusten). Immer wieder können wir an der Hand eines großen Neugeborenen-Materials beobachten, wie — ganz im Gegensatz zur geringen Empfänglichkeit des Neugeborenen gegenüber den meisten Infekten des Bettnachbars [vgl. *Thomas*[21])] — eine weitgehende Infektionsbereitschaft gegenüber Ansteckungsmöglichkeiten von seiten der Mutter oder der Pflegerin besteht. Dabei handelt es sich nicht nur um katarrhalische Erkrankungen, sondern in gleichem Maße auch um eitrige Hautaffektionen, z. B. Mastitis der Mutter.

Dafür, daß auch bei der Entstehung des Neugeborenen-Morbilloids Erwachsene aus der Umgebung der Kinder als Infektionsträger eine Rolle spielen könnten, wurden bereits in der ersten Mitteilung[8]) Anhaltspunkte gegeben. Die Mutter eines Patienten (Fall 18 der jetzigen Mitteilung) litt unter der Geburt an fieberhafter Grippe. Die Mutter eines anderen (nunmehr

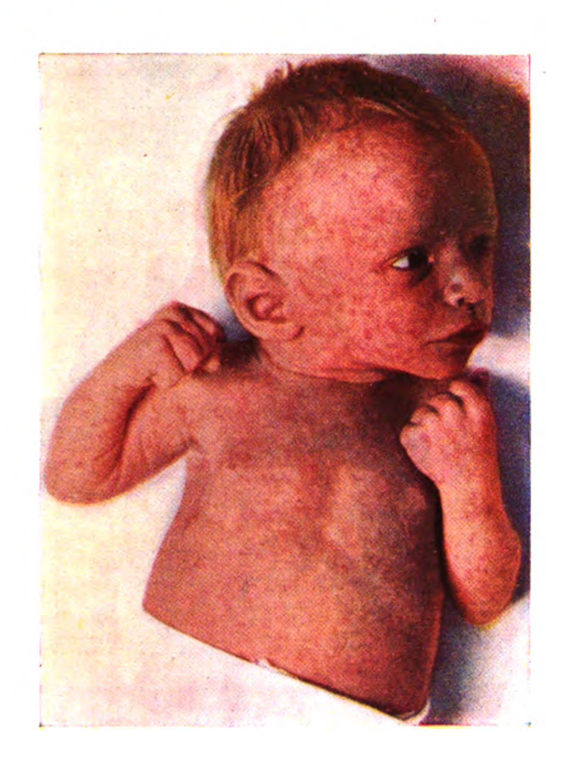


Abb. 1
Morbilloid des Neugeborenen

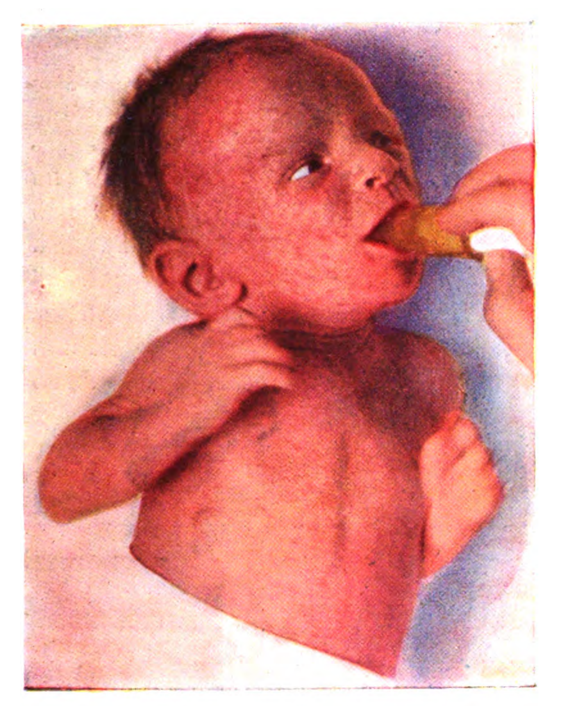


Abb. 2
Morbilloid des Neugeborenen



Abb. 5
Erythema neonatorum toxicum



Abb. 6
Erythema neonatorum toxicum

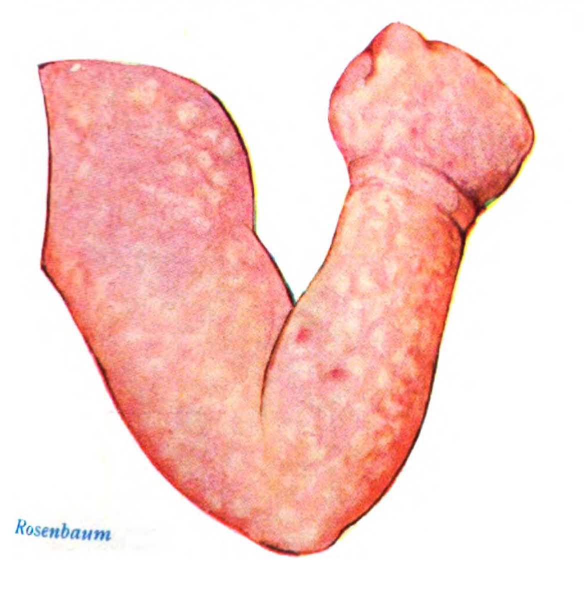


Abb. 7
Erythema neonatorum toxicum

Rosenbaum

Verlag von S. Karger in Berlin NW 6

Fall 17) lag mit jener in einem Zweibettenzimmer zusammen. Beide Kinder wurden zur Stillung dahin gebracht. Diese beiden Kinder und ein weiteres (Fall 16 dieser Mitteilung), an drei nacheinanderfolgenden Tagen in derselben Anstalt geboren, erkranken unmittelbar nacheinander. Zu gleicher Zeit leiden mehrere Schwestern derselben Station an katarrhalischen Racheninfektionen.

Ähnliches Zusammentreffen von Erwachseneninfekt und Neugeborenen-Morbilloid findet sich immer wieder. Im ganzen konnte siebenmal, also bei einem Viertel der Patienten, ein katarrhalischer Infekt in der unmittelbaren Umgebung des Kindes nachgewiesen werden (Fall 2, 3, 11, 16, 17, 18, 26). 3 Mütter litten an Mastitis (13, 23, 24), eine an Parametritis (21).

Katarrhalische Veränderungen finden sich, wie erwähnt, auch bei der Mehrzahl der vom Morbilloid befallenen Kinder. Die Gleichförmigkeit und charakteristische Verlaufsart des Exanthems und die gleichartigen Begleitumstände lassen den Schluß zu, daß eine einheitliche infektiöse Schädigung vorliegt. Sie führt beim älteren Menschen zum vieldeutigen Bild des grippalen Infekts ohne Exanthem und ohne Enanthem. Die enge Berührung zwischen Erwachsenem und Neugeborenem bereitet der Übertragung den Weg.

Beim Neugeborenen mit seiner besonders veränderungsbereiten Haut verläuft derselbe Infekt, der beim Erwachsenen nur die Schleimhäute in Mitleidenschaft zieht, mit einem charakteristischen Exanthem, von dem nicht behauptet werden soll, daß es eine gesetzmäßige Erscheinung der vorliegenden katarrhalischen Infektion ist. Merkwürdig ist, daß die Kinder, die mit dem ausgebildeten Exanthem auf Säuglingssäle aufgenommen wurden, das Exanthem selbst niemals übertragen haben. Es wäre unseres Erachtens irrig, hieraus schließen zu wollen, daß die vorliegende Erkrankung grundsätzlich nichtinfektiöser Natur sei. Zwei Momente dürften für die Erklärung in Frage kommen: 1. die Tatsache, daß auf den Säuglingssälen vielfach Kinder jenseits des Neugeborenenalters sich befanden, die zwar infekt-, aber nicht mehr exanthembereit waren, 2. die Möglichkeit, daß die Erkrankung im Exanthemstadium — entsprechend den Verhältnissen bei den Masern — bereits außerordentlich an Übertragungsfähigkeit eingebüßt hat.

Die Inkubationszeit kann recht kurz sein. Die Fälle 16, 17 und 18, bei denen eine gemeinsame Infektionsquelle äußerst wahrscheinlich ist, erkrankten bereits am 6., 5. und 4. Lebens-

tag. Ob der Inkubationszeitraum auch größer sein kann, ist aus unseren Fällen nicht zu entnehmen. Auf den Stationen ist niemals ein Fall frisch entstanden.

Prodrome werden bei vielen Kindern anamnestisch erwähnt oder klinisch beobachtet. Sie sind ausnahmslos katarrhalischer Natur.

Exanthem und Enanthem treten gleichzeitig und ziemlich plötzlich auf. Im Nu scheint oft der ganze Körper von dem deutlich roten, erhabenen, z. T. konfluierenden Ausschlag mit seinen Einzeleruptionen und Kleeblattfiguren überzogen. Zur selben Zeit ist zumeist der Gaumen hochrot, injiziert, mit Petechien durchsetzt. Keine Andeutung einer fraktionierten Absättigung, wie sie für Masern beschrieben ist. Jetzt stehen auch die katarrhalischen Erscheinungen im Höhepunkt, ohne aber gesetzmäßig alle sichtbaren Schleimhäute zu ergreifen. Katarrh, Exanthem und Enanthem bilden die erste und obligate Phase des Krankheitsbildes. Auf dieser kann sich dann eine zweite aufbauen: die Sepsis. Mit der Exanthem- und Enanthemausbreitung muß eine recht weitgehende Resistenzverminderung (insbesondere der Schleimhäute) einhergehen, so daß jetzt nur der Zufall, nämlich die Anwesenheit oder das Fehlen von Eitererregern auf den Schleimhäuten, das Schicksal des Kindes entscheidet. Der Verlauf der Sepsis an und für sich, so einförmig er in unseren Fällen anmutet, hat mit der Spezifität der Morbilloiderkrankung nichts zu tun.

Ätiologie.

Daher braucht die Tatsache des Streptokokkenbefundes im Blut und auf den Schleimhäuten bei den septisch zugrunde gegangenen Kindern hier nicht eingehend erörtert zu werden. Die Eitererreger rufen gewiß nicht das Morbilloid hervor. Wichtiger ist der Influenzabazillenbefund auf den Schleimhäuten zur Zeit des Exanthemausbruchs. Auf die Frage der Erregernatur des *Pfeiffer*schen Bazillus für die pandemische Grippe soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei lediglich an die Tatsache erinnert, daß er bei chronischen Schleimhautaffektionen recht oft, in kindlichen Bronchiektasen z. B. fast regelmäßig angetroffen wird. Ist er auf Schleimhäuten vorhanden, dann dürfte sein kultureller Nachweis nahezu regelmäßig möglich sein. Da ist es immerhin bemerkenswert, daß er unter 24 sorgfältig bakteriologisch untersuchten Morbilloidfällen nur siebenmal festzustellen war. Handelt es sich wirklich um ein durch

Influenzabazillen hervorgerufenes Exanthem, wie es ja für ältere Individuen mehrfach in der Literatur beschrieben ist, so müßte doch wohl — von dem niemals erfolgten Nachweis im Blut ganz zu schweigen — mit größerer Regelmäßigkeit ein positiver Befund auf den Schleimhäuten zu erheben sein.

Wir haben 24 exanthemfreie Kinder gleichen Alters und gleicher Herkunft in gleicher Weise bakteriologisch untersucht. Dabei fanden sich bei 2 Kindern Influenzabazillen, bei dem einen auf Konjunktiven und Nasenschleimhaut, bei dem anderen nur auf der Augenbindehaut. Beide Kinder zeigten auch bei fortlaufender Beobachtung nicht die Spur eines Hautausschlags. Das eine Neugeborene litt an Bronchopneumonie, Otorrhoe und eitriger Konjunktivitis, das andere an eitriger Rhinitis und Konjunktivitis. Daß bei beiden ein Exanthem fehlte, ist gewiß an und für sich kein zwingender Beweis gegen die Influenzanatur des Neugeborenen-Morbilloids. Nehmen wir aber die erörterten Tatsachen zusammen, so spricht doch sicher mehr dagegen als dafür. Daß es sich nicht um Masern schlechthin handelt, wofür der beim jungen Säugling bekanntlich keineswegs klassische Ablauf der Morbillen [vgl. *Finkelstein*[22])] sprechen könnte, das wird durch eine Tatsache unwiderlegbar bewiesen: niemals breiten sich von einem Morbilloidfall Masern aus, obwohl durch die Anwesenheit ungemaserter älterer Kinder in den entsprechenden Sälen dazu immer wieder reichlich Gelegenheit war. Daß überdies auch das klinische Bild des Morbilloids von dem der Morbillen deutliche Unterschiede aufweist, ist bereits erwähnt und wird sogleich noch erörtert werden.

Es spricht also die größte Wahrscheinlichkeit für ein einheitliches Virus, das auch für den Erwachsenen pathogen, aber bei ihm in seinen Auswirkungen von denen beim jungen Säugling verschieden ist.

Differentialdiagnose.

Die an Zahl nicht geringen, an Erscheinungsform aber nicht sehr unterschiedlichen erythemartigen Hautaffektionen der Neugeborenen erschweren die Diagnose.

Die eben erwähnten und in ihrem Bild dem Neugeborenen-Morbilloid recht nahestehenden *Masern* sind in diesem Alter recht selten. Abgesehen von der zumeist nachweisbaren Infektionsquelle unterscheiden sie sich vom Neugeborenen-Morbilloid durch den regelmäßig vorhandenen Schnupfen [*Finkelstein* l. c., *Winter*[23]), *Galli*[24])], der beim Morbilloid fehlen kann; durch den

beim jungen Säugling oft blassen Farbton des Ausschlags, der beim Morbilloid meist im Gegenteil recht intensiv ist; durch die bekannte Art der Exanthemausbreitung, die bei unserer Erkrankung fast explosionsartig erfolgt; durch das Verhältnis von Leukozyten zu Lymphozyten im Blutbild, das bei dem hier beschriebenen Exanthem sich genau umgekehrt verhält (Lymphozyten > Leukozyten); durch die Linksverschiebung des weißen Blutbildes, die beim unkomplizierten Morbilloid fehlt; durch eine regelmäßig feststellbare Abnahme der Eosinophilen bereits 9 bis 2 Tage vor Exanthemausbruch und während des Exanthems, von der beim Morbilloid trotz einer verhältnismäßig geringen Eosinophilenzahl in solchem Umfange nicht die Rede sein kann; durch eine verbleibende Pigmentation, die beim Neugeborenen-Morbilloid fehlt. In etwa der Hälfte der Fälle von Masern beim jungen Säugling bestehen Kopliks [*Galli*[24])].

Das *Erythema neonatorum toxicum* [eingehende Darstellung bei *Reuß*[25]) und bei *Leiner*[26])], das in letzter Zeit von *Mayerhofer* und dessen Schülern (l. c.) eingehend bearbeitet worden ist, konnte auch an unserem recht ausgedehnten Neugeborenenmaterial häufig beobachtet werden, sobald unsere Aufmerksamkeit erst einmal darauf gerichtet war. Auch wir konnten die beiden Erscheinungsformen, nämlich einen reinen flachfleckigen Erythemtypus und eine Knötchenform unterscheiden. Der erste Typus entspricht einem klassischen Erythem. Kleinere und größere, flache, kaum je das Hautniveau deutlich überragende Effloreszenzen von leicht karmoisinroter, aber nicht sehr intensiver Farbe schießen an einzelnen Körperstellen auf und verbreiten sich oft rasch über weite Hautgebiete. Beim Zusammenfließen der Eruptionen bleiben Hautstellen von Linsen- bis Erbsengröße und unregelmäßiger Begrenzung inselförmig frei. Das Ganze erweckt den Eindruck einer übertriebenen Cutis marmorata, ohne aber deren zyanotischen Farbton nachzuahmen. Die Intensität wechselt, ist bei freiliegender und damit der Abkühlung ausgesetzter Haut etwas stärker. Nach Stunden, höchstens nach 2 Tagen, ist alles verschwunden. Rezidive sind nicht selten. Auch der zweite Typus zeigt als Grundlage das Erythem. Dazu treten aber papulöse Effloreszenzen, meist in spärlicher Zahl, die die Haut deutlich überragen, sich recht fest anfühlen und vereinzelt auch Bläschenbildung erkennen lassen. Die Ausbreitung entspricht der beschriebenen ersten Form des Erythema neonatorum toxicum. Die Knötchen „heben sich durch ihre weiße, bei bestehendem Ikterus durch

ihre gelbliche Farbe von dem roten Erythem gut ab. Durch Konfluenz der Erythemflecken kommt es zur Bildung von größeren Herden, die mit dichtgestellten, kleinquaddelartigen Knötchen besetzt sind. Beide Typen können bei demselben Kinde vorkommen, oder sie können jeder für sich bestehen. Sehr häufig sind Übergänge von der einen zur anderen Form sichtbar" [*Leiner*]*). Wir konnten uns oft des Eindrucks nicht erwehren, daß diese Knötchen das erste Stadium ekzematöser Prozesse darstellen, von deren Vorkommen in der ersten Lebenszeit noch die Rede sein wird. Vom Neugeborenen-Morbilloid unterscheidet sich das Erythema neonatorum toxicum vor allem durch 3 Tatsachen: durch die fehlende oder kaum vorhandene Prominenz und geringere Farbenintensität, 2. durch das Fehlen von katarrhalischen Erscheinungen, 3. durch die Abwesenheit des Enanthems. *Leiner* betont die bei seinem Erythem „fast nie fehlenden Darmstörungen". Wir können diese Angabe nicht bestätigen. Durchfällige Stühle sind um den 5. Lebenstag herum nicht ganz selten. Sie kommen aber genau so oft ohne wie mit Hauterscheinungen vor. Insbesondere verfügen wir über eine beträchtliche Zahl von Neugeborenen mit Erythema neonatorum toxicum, bei denen jede Veränderung der Stuhlbeschaffenheit vermißt wird. Durchfällige Stühle sind also differentialdiagnostisch nicht für das Erythema neonatorum toxicum zu verwerten. *Lemež*[17]) beschreibt als ein dieser Krankheit koordiniertes Symptom eine Bluteosinophilie (über 400 eosinophile Zellen pro Kubikmillimeter Blut). Wir konnten bei unseren hierhergehörigen Fällen diese Eosinophilie nicht finden, womit auch diese differentialdiagnostische Möglichkeit in Fortfall kommt. Dagegen ist beachtenswert, daß dem Erythema neonatorum toxicum das Enanthem in der starken Prägung wie beim Neugeborenen-Morbilloid fehlt. Gerade das Vorhandensein des Enanthems wird zusammen mit den Schleimhautaffektionen und der Prominenz und Farbintensität des Exanthems die Differentialdiagnose ermöglichen. Prinzipiell sind beide Hautaffektionen dadurch unterschieden, daß „das Erythema neonatorum toxicum physiologisch-biologische, das Neugeborenen-Morbilloid patho-

*) Sehr treffend scheint uns *Mayerhofer* in einer persönlichen Mitteilung das Erythema neonatorum toxicum zu charakterisieren: „Das allergische Exanthem (als welches *M.* das Erythem auffaßt) ist meist zart, rubeolär, nur in den stärksten Fällen morbilliform; wesentlich ist, daß das allergische Exanthem in rund 84% der Fälle doch eine deutliche lichenoide Beschaffenheit zeigt (Lichenoid — rubeolär, Lichenoid — morbillös)."



logische Bedeutung besitzt" (*Mayerhofer* in brieflicher Mitteilung an den Verf.).

Damit erhebt sich die Frage, ob dies Erythem seinen Zusatz „toxicum" zu Recht trägt. Die Autoren, die sich bisher mit dieser Hautveränderung befaßten, sahen darin eine Reaktionserscheinung gegenüber unbestimmten, aus dem mütterlichen Organismus stammenden und in den kindlichen Körper eingedrungenen Substanzen. Ohne auf die Berechtigung dieser Vorstellung hier eingehen und ohne den einmal in die Pädiatrie eingeführten Namen jetzt abändern zu wollen, soll hier lediglich ein Bedenken geltendgemacht werden. Ein etwa dem Icterus neonatorum an Häufigkeit vergleichbares Vorkommnis kann kaum als „Vergiftungszustand" angesprochen werden, zumal solange, als der Nachweis der beschuldigten „Gifte" noch nicht geglückt ist.

Mit den *Ekzemformen* des ersten Trimenons, die ja ebenfalls im wesentlichen endogener Herkunft sind, hat sich unlängst *Moro*[27]) auseinandergesetzt. Er betont, daß für das echte Ekzem der Status punctosus charakteristisch ist. Dieser komme aber in den ersten Lebenswochen nur selten zur Beobachtung. Nur gelegentlich seien schon bei ganz jungen Säuglingen — namentlich im Gesicht — scheinbare Anläufe dazu zu beobachten, ohne daß es zu einem richtigen Ekzem kommt. Wir glauben an der Hand unseres reichhaltigen Neugeborenenmaterials den Status punctosus (= Dermatitis lichenoides oder follicularis) doch keineswegs so selten zu beobachten, meinen sogar, daß er zur Grundlage einer Erythrodermie oder erythrodermieähnlichen Hauterkrankung werden kann. Ja, wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß die papulöse Form des Erythema neonatorum toxicum vielleicht nichts anderes als eine Kombination des beschriebenen ersten Typus des Erythema neonatorum mit einem solchen Status punctosus sein könnte. Es ist hier nicht der Ort, auf diese Fragen näher einzugehen. Auf jeden Fall wird der papulöse Charakter solcher Ekzem-Erscheinungen eine Verwechslung mit dem Morbilloid des Neugeborenen sicher verhüten.

Das *Exanthema dyspepticum Moros*[3]) dürfte nicht als Krankheit eigener Art aufzufassen sein. Ob es sich dabei um mit Durchfall vergesellschaftete Fälle von Erythema neonatorum toxicum (vgl. *Leiner* l. c.) oder um septische Exantheme handelt, kann nicht entschieden werden. Die Tatsache, daß um den 5. Lebenstag durchfällige Stühle nicht selten sind,

macht eine Syntropie dieser „Übergangsstühle“ mit Exanthemen aller Art recht wahrscheinlich.

Septische Exantheme kommen im Neugeborenenalter nicht selten zur Beobachtung [*Reuß*[6]), *Langstein* und *Landé*[7])]. Hier entstehen begriffliche und differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Ein Neugeborenen-Morbilloid mit frühzeitig aufgetretener septischer Mischinfektion darf nicht als septisches Exanthem gedeutet werden. Hier ist vielmehr auf ein spezifisches Exanthem eine — keineswegs obligate — Sepsis aufgepfropft. Umgekehrt kann bei einer dem Morbilloid nachfolgenden Sepsis nunmehr ein septisches Exanthem auftreten. Wir hatten Gelegenheit, einen derartigen Fall zu beobachten:

Fall 5. 6 Tage alt. Nach 4tägigen Temperaturerhebungen bis 38,1° plötzlich Auftreten eines typischen Morbilloids mit Enanthem, Otitis und Pharyngitis, ohne Milz- oder Leberschwellung. Schwinden des Exanthems nach einigen Stunden. 3 Tage darauf Streptokokkensepsis mit Milz- und Lebertumor. Dabei wieder ein morbilliformes, aber intensiveres und ganze Teile des Körpers freilassendes Exanthem, das nunmehr konstant bleibt und mit Petechien durchsetzt ist.

Wir haben auch bei anderen Fällen von Neugeborenen-Sepsis, die ja in dieser Lebenszeit fast stets mit Blutungsneigung einhergeht, die Beobachtung gemacht, daß petechiale Hautveränderungen als Charakteristikum solcher septischen Exantheme, die an und für sich sowohl morbilliform wie skarlatiniform auftreten, angesprochen werden können. Beim Neugeborenen-Morbilloid fehlen Hautblutungen, die wir daher als differentialdiagnostisches Hilfsmittel betrachten. Enanthemähnliche Veränderungen der Gaumenschleimhaut haben wir einmal bei einem septischen Exanthem beobachtet, sie sind also als Unterscheidungsmerkmal nicht zu verwerten.

Bei älteren Säuglingen werden Exantheme verschiedener Gestalt im Verlauf katarrhalischer „grippaler“ Infekte gesehen. Dafür 2 Beispiele:

Helmut F., 9½ Mon. alt. Seit einigen Tagen Pharyngitis. Temperaturen bis 40°. Morbilliformes Exanthem über Hals und Rumpf. Coryza. Konjunktivitis. Rachen jetzt blaß. Milz nicht palpabel. Leber 2 Querfinger. Kein Enanthem. Auf Nasen- und Rachenschleimhaut keine Influenzabazillen nachzuweisen. Exanthem nach 3 Tagen geschwunden. Ausgang in Heilung.

Gerhard U., 2½ Mon. alt. Erkrankt plötzlich mit serös-eitrigem Schnupfen. Morbilliformes Exanthem über beiden Teilen des Rumpfes. Milz 2, Leber 2½ Querfinger. Auf Nasen- und Rachenschleimhaut Influenzabazillen nicht nachzuweisen, Blutkultur steril. Kein Enanthem. Exanthem nach 2 Tagen geschwunden. Ausgang in Heilung.

Es muß unentschieden bleiben, ob diese Exantheme mit dem Neugeborenen-Morbilloid identisch sind. Solange dessen Erreger unbekannt ist und epidemiologische Beobachtungen nicht das Übergreifen dieses Infektes auf ältere Kinder mit Exanthemausbruch auch bei diesen sicherstellen, wird diese Frage nicht entschieden werden können und eine Trennung beider

Tabelle 8.
Differentialdiagnostische Übersicht.

	Exanthem			Enanthem	Blutbild	Katarrhe
	Form	Farbe	Ausbreitung			
Neugeborenen-Morbilloid	kleinfleckig erhaben, konfluierend, „Kleeblattform"	deutlich bis intensiv rot	akut allgemein	+	Leukopenie mit relativer Lymphozytose	+
Morbillen des jungen Säuglings	klein- bis grobfleckig, erhaben	meist blaß	allmählich, oft nur flüchtig	kann vorhanden sein. Kopliks in $^1/_2$ der Fälle vorhanden	Leukopenie oder normale Leukozytenzahl mit relativer Leukozytose Eosinopenie	(+) Coryza.
Erythema neonatorum toxicum	I. streifig-netzartig, kleinfleckig, auch konfluiernd. II. wie bei I, dazu mit feinen Papeln	Karmoisinrot, Papeln weiß oder rötlich oder gelblich	meist allmählich, zuweilen auch akut. Hals, Arme, Brust, Gesicht, Oberschenkel	ø	keinerlei Besonderheiten	ø
Ekzema neonatorum	kleine Papeln oder flächenhaft mit Exkoriationsneigung	weiß, gelb, rot	allmählich an Prädilektionsstellen	ø	keinerlei Besonderheiten	ø
Grippe-Exanthem älterer Säuglinge	grobfleckig-morbillös oder skalatiniform	deutlich rot	akut allgemein	ø	oft ohne Besonderheiten	+

Exanthemformen zweckmäßig sein. Auffällig ist das Fehlen des Enanthems bei allen von uns bisher beobachteten Fällen von „Grippe-Exanthemen" älterer Säuglinge. Das kann altersbedingt sein. Vorläufig möchten wir im Fehlen des Enanthems bei dieser Exanthemform ein differentialdiagnostisches Merkmal sehen.

Pospischill[28]) beschreibt einen eigenartigen Ablauf des Erythema infectiosum bei jungen Kindern und Säuglingen. „Je jünger das Kind, desto masernähnlicher das Bild; in 3 Fami-

lien erkrankte nur der Säugling allein an diesem Ausschlage, die älteren, nicht gemaserten Kinder blieben gesund. Dieser Umstand erweist zumindest die nicht geringere Disposition der Säuglinge." Es besteht starke Konjunktivitis. Die Nase ist trocken, der Rachen gering und gleichmäßig gerötet. Kein Enanthem, keine Kopliks. Aus kleinsten Papeln bestehendes Exanthem am Kinn. Am Hals, Stamm, spärlich an den Extremitäten ein kleinpapulöser und -makulöser, aus höchstens hanfkorngroßen, zarten, roten Flecken bestehender Ausschlag. Auch am Stamm, wo das Erythem reichlich entwickelt ist, stehen die Effloreszenzen zerstreut, an den Extremitäten sind sie nur in Form stecknadelkopfgroßer Stippchen vorhanden. Diese Beschreibung gilt für 4 Fälle von $3^1/_4$ und $2^1/_2$ Jahren, von 5 und 9 Monaten. Der epidemische Zusammenhang mit Erythema infectiosum scheint uns keineswegs so sicher, daß die Diagnose trotz des von dieser Krankheit durchaus abweichenden Hautbildes gestellt werden darf*). Ob nicht doch möglicherweise einfache Grippeexantheme vorgelegen haben, wie sie vorstehend von uns beschrieben sind? Leider hat der Autor dieser von ihm als Spielart des Erythema infectiosum angesehenen Erkrankung eine besondere Bezeichnung, „Morbilloid", gegeben. Soweit wir sehen, sind ihm andere Autoren in der Beschreibung gleichartiger Sonderformen des Erythema infectiosum ebensowenig wie in der Verwendung der Bezeichnung gefolgt. Mit dem von uns beschriebenen Exanthem ist sein Krankheitsbild nicht identisch: das Enanthem fehlt, das Exanthem selbst ist zu spärlich und zu kleinpapulös. Vor allem handelt es sich um Kinder eines späteren Lebensalters.

Für unser auf die Neugeborenenzeit beschränktes Exanthem glauben wir daher an der Bezeichnung Neugeborenen-Morbilloid festhalten zu dürfen und damit ein genügend scharf umrissenes Krankheitsbild aufgestellt zu haben.

Auf der Haut als einem der Beobachtung besonders zugänglichen und wohl auch für den Ablauf krankhafter Prozesse besonders bevorzugten „Reaktionsorgan" des Säuglings spielen sich in der Neugeborenenzeit zahlreiche qualitativ wie ätiologisch recht verschiedene Vorgänge ab. Sie alle haben wohl das eine gemeinsam, daß ihre Ursachen stets wesentlich in Vorgängen des Körper-Inneren gesucht werden müssen. Zu diesen „allgemeinen" Prozessen gehören auch die Infekte grippaler

*) In drei Familien erkrankte nur der Säugling als einziges Familienmitglied!

Natur, die im späteren Alter ohne Hauterscheinungen einherzugehen pflegen, in der Neugeborenenzeit aber zu auffälligen exanthematischen Veränderungen führen.

Die erhöhte Reaktionsbereitschaft der Neugeborenenhaut dürfte weniger eine tatsächliche als eine scheinbare sein. In dieser Lebenszeit ist das Integument besonders beschaffen. Die Verhornungsschicht ist niedrig. So werden etwa vorhandene Gefäßerweiterungen und Kapillarstasen viel ausgeprägter in Erscheinung treten. Die Gefäßwand ist in erhöhtem Maße durchgängig. Infolgedessen werden ödematöse Durchtränkungen der gefäßbenachbarten Gewebsabschnitte eher und intensiver zustande kommen. Dazu tritt dann noch die ebenso erklärbare erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Reizen der Außenwelt (Abkühlung!) als reaktionsverstärkendes Moment hinzu. So wird die Häufigkeit von Hautveränderungen in diesem Lebensabschnitt aus seinen anatomisch-physiologischen Besonderheiten heraus verständlich.

Prognose.

Die Prognose des Neugeborenen-Morbilloids schien nach unseren ersten Erfahrungen ernster, als sich später herausstellte. Immerhin starben von 27 Kindern 9, jedoch keins an der primären Erkrankung, alle an septischer Mischinfektion. So wird dem Exanthem in allen Fällen eine ernste Vorbedeutung zuzusprechen sein, in erhöhtem Maße dann, wenn eine bakteriologische Kontrolle der Schleimhäute die Anwesenheit hämolytischer Streptokokken feststellt. Im Gegensatz dazu hat der Befund von Influenzabazillen an und für sich keine ernste Bedeutung. — Auch wenn nach Abklingen des Exanthems mehr als eine Woche verstrichen ist, kann noch immer eine Sepsis in Erscheinung treten.

Therapie.

Therapeutische Maßnahmen gegen die eitrige Allgemeininfektion sind erfolglos geblieben, gegen das Morbilloid an und für sich überflüssig.

Prophylaxe.

Um so wichtiger ist die Prophylaxe. Sie hat zwei Aufgaben. Einmal den „Grippeschutz". Dazu gehört die Entfernung katarrhalisch erkrankter Erwachsener aus der Umgebung Neugeborener. Alles spricht für die Übertragung des Morbilloids durch Mütter oder Pflegepersonal. Stillt die erkältete Mutter weiter, so muß sie ein Mundtuch nach Art der in der ersten Mitteilung[3])

beschriebenen tragen und soll jedes Ansprechen ebenso wie jede unnötige Berührung des Neugeborenen vermeiden. Die zweite Aufgabe der Prophylaxe ist der Schutz vor Eitererregern. Wir konnten in zahlreichen Fällen das Auftreten von Panaritien, Hautabszessen, eitrigen Omphalitiden und tödlicher Sepsis bei Neugeborenen von Müttern mit Mastitis oder eitrigen Genitalerkrankungen beobachten. Da das Kind oft erst nach Ablauf der ersten Lebenswoche erkrankt, werden zahlreiche derartige Fälle der Beobachtung des Geburtshelfers entgehen. Daß die Haut und die Schleimhäute Neugeborener gegen den Angriff der Eitererreger wenig widerstandsfähig sind, ist bekannt. In erhöhtem Umfange wird dieses gelten, wenn der junge Säugling durch eine Infektionskrankheit in seiner allgemeinen und insbesondere in seiner lokalen Resistenz (Schleimhautkatarrhe!) geschädigt ist. In dieser Schädigung eines an und für sich schon gefährdeten Organismus liegt die klinische Bedeutung des Neugeborenen-Morbilloids.

Literaturverzeichnis.

[1]) Über eigenartige Erythemtypen und Dermatitiden des frühen Säuglingsalters. Leipzig-Wien 1912. — [2]) Kompendium der Kinderkrankheiten. 2. Aufl. Leipzig 1873. — [3]) Jahrb. f. Kinderh. 73. S. 226. 1911. — [4]) Wien. klin. Wschr. 1927. Nr. 31. — [5]) Ztschr. f. Kinderh. 43. S. 630. 1927 u. 49. 572. 1930. — [6]) Die Krankh. d. Neugeborenen. Berlin 1914. Jul. Springer. S. 486. — [7]) *Pfaundler-Schloßmann*, Handbuch Bd. I. S. 545. Leipzig 1923, F. C. W. Vogel. — [8]) Mtsschr. f. Kinderh. 43. S. 153. 1929. — [9]) Wien. klin. Wschr. 1918. Nr. 47. S. 1250. — [10]) Wien. klin. Wschr. 1919. Nr. 8. S. 201. — [11]) Schweiz. med. Wschr. 1920. Nr. 15. S. 281. — [12]) Wien. klin. Wschr. 1920. Nr. 35. S. 776. — [13]) Klin. Wschr. 1924. Nr. 23. S. 1029. — [14]) Die Krankheiten des Neugeborenen, S. VI. Berlin 1914, Jul. Springer. — [15]) Mtsschr. f. Kinderh. 13. S. 458. 1916. — [16]) Ztschr. f. Kdh. 14. S. 176. 1916. — [17]) Ztschr. f. Kdh. 45. 690. 1928. — [18]) Virch. Arch. 232. S. 1. — [19]) Histopathologie der Hautkrankh. 1927. Bd. 2. — [20]) *Stoeckel*, Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena 1930. S. 288. — [21]) Mtsschr. f. Kinderh. 41. S. 378. 1928. — [22]) Lehrbuch der Säuglingskrankh. Berlin 1921, Jul. Springer. S. 288. — [23]) Jahrb. f. Kinderh. 81. S. 465. 1915. — [24]) Clin. pediatr. 6. S. 661. 1924. — [25]) Die Krankheiten des Neugeborenen. Berlin 1914, Jul. Springer. S. 352. — [26]) Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Berlin 1930, Jul. Springer. Bd. 14 I. — [27]) Verhandl. d. 40. Gesellschaft f. Kinderh. Wiesbaden 1929. F. C. W. Vogel, Leipzig. S. 45. — [28]) Wien. klin. Wschr. 1904. Nr. 7. S. 181.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig [Direktor: Prof. Dr. *Bessau*].)

Epidemiologische, bakteriologische und klinische Beobachtungen an 235 ruhrkranken Kindern der Klinik in den Jahren 1926—1929; zugleich 2. Mitteilung über aktive Schutzimpfung gegen Ruhr.

Von

Dr. ERICH HÄSSLER,
Assistent der Klinik.

Verbreitung der Ruhr.

Der bakteriologischen Ruhrforschung ist in den letzten Jahren ein erhöhtes Interesse entgegengebracht worden. Die Ansicht der älteren Autoren, daß die Ruhr im Säuglingsalter eine seltene Erkrankung sei, erwies sich als unzutreffend.

So beobachtete z. B. *Göppert*, sowohl im oberschlesischen Industriegebiet wie später in Göttingen, zahlreiche Ruhrerkrankungen nicht nur in geschlossenen Anstalten, sondern auch weitverbreitet in der ambulanten Praxis. *Hotzen* und *Vogt* berichten aus Magdeburg für 1917, daß 69% aller Ernährungsstörungen Ruhrerkrankungen waren. Zu denselben Zahlen kommt für spätere Jahre *Piltz*. *Büchner* glaubt für Münster ebenfalls eine sehr starke Ausbreitung der Ruhr annehmen zu müssen. Nach unseren Leipziger Erfahrungen, über die *Rosenbaum* und *Weise* bis 1925 berichtet haben, müssen wir *Piltz* unbedingt beipflichten, wenn er betont, daß die Sommersterblichkeit bei uns weitgehend der Ruhr bzw. ruhrartigen Erkrankungen zuzuschreiben ist. Gleiche Anschauungen hatten auch schon *Nassau* sowie die amerikanischen Autoren *Flexner* und *Holt* vertreten; letztere, nachdem sie bei 472 untersuchten Fällen 270mal Ruhrbazillen züchten konnten. *Göppert* lehnt jedoch eine direkte Beziehung zwischen Ruhrerkrankung und Sommersterblichkeit ab, da nach seinen über Jahre fortgeführten Vergleichen eine Parallele nicht bestand. Auch wurden bei den gewöhnlichen

Sommerdyspepsien von zahlreichen Nachuntersuchern Ruhrbazillen nicht gefunden.

In den letzten Jahren scheinen nun Ruhrerkrankungen allenthalben häufig gewesen zu sein; insbesondere wurde mehrfach über zunehmendes Auftreten der sogenannten „E“-Ruhr *(Kruse)* berichtet.

Unsere eigenen Untersuchungen betreffen die Jahre 1926 bis 1929, in denen eine beständige Zunahme von bakteriologisch nachgewiesenen Ruhrerkrankungen beobachtet werden konnte. So entfallen hiervon auf das Jahr

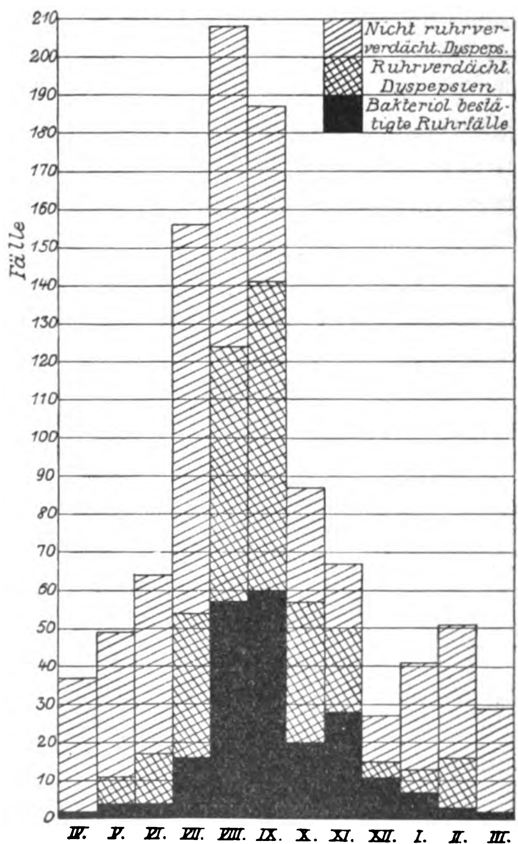
1926	23	bakt. gesicherte Ruhrfälle,	= 235.
1927	53	„ „ „	
1928	75	„ „ „	
1929	84	„ „ „	

Bedenkt man jedoch, daß selbst unter den günstigsten Bedingungen, wie sie ein eigenes bakteriologisches Laboratorium im gleichen Hause bietet, erfahrungsgemäß die Erreger nur in einem gewissen Prozentsatz nachgewiesen werden können, so wird man die wirkliche Erkrankungsziffer mit weit höheren Zahlen ansetzen müssen. In vielen Fällen, in denen die bakteriologische Bestätigung versagte, konnten wir aus dem Vorliegen von Geschwister- oder Heimerkrankungen, in anderen aus dem autoptischen Befunde mit ziemlicher Sicherheit eine Ruhr diagnostizieren; noch häufiger mußten wir allein aus dem klinischen Verhalten (Lungenblähung, Afterklaffen, blutig-schleimige Entleerungen) eine Dysenterie annehmen. Wir haben nun in folgender Tabelle für die Jahre 1927—29 die bakteriologisch bestätigten Ruhrerkrankungen den nur klinisch diagnostizierten Fällen einerseits und *alle* Dysenteriefälle den nicht ruhrverdächtigen Ernährungsstörungen andererseits gegenübergestellt und in den einzelnen Monaten dieser Jahre verglichen (siehe Kurve 1 auf S. 286).

Hierbei fällt nicht nur der hohe Anteil der Ruhr an den Gesamterkrankungen überhaupt, sondern die Zunahme derselben mit der Vermehrung der Durchfallstörungen in den Sommermonaten auf. Bemerkenswert erscheint ferner, daß im Durchschnitt von 3 Jahren kein Monat und somit keine Jahreszeit ganz frei von Ruhr ist. Die Dysenterie ist also bei uns als endemisch anzusehen und spielt gegenwärtig die wichtigste Rolle in der Ätiologie der Darmstörungen im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Bakteriologie.

Leider konnte bisher noch keine Einigung in der Namengebung der Ruhrbazillen erzielt werden. *Sartorius,* bei dem sich hierüber eine nahezu vollständige Literatur findet, hat kürzlich versucht, die verschiedenen Einteilungen und Namen gegenüberzustellen; er betont jedoch, daß dies nur annähernd möglich ist.



Kurve 1. Gesamt-Dyspepsien der Leipziger Kinderklinik 1927/29.

Kruse hat der von ihm entdeckten „echten Ruhr" die im Tierversuche giftarmen Ruhrrassen A—J als „Pseudodysenterie" gegenübergestellt, da nach seinen Erfahrungen dieselben bei gesunden Erwachsenen in der Regel nur abortive Erkrankungen verursachen.

In der Kinderheilkunde hat die Bezeichnung „Pseudo"-Ruhr keinen Anklang gefunden, da besonders im Säuglingsalter durch „Pseudo"-Ruhrbazillen das Bild einer schweren Ruhr ge-

nau so hervorgerufen wird wie durch die „echten“ Ruhrbazillen. Der einzelne Krankheitsfall ermöglicht aber auch beim älteren Kinde und beim Erwachsenen klinisch keine Unterscheidung. Es zeigte sich jedoch, daß bei unseren Patienten nur die jüngsten Jahrgänge eine nennenswerte Sterblichkeit aufwiesen. Die älteren Kinder überstanden die an und für sich schwere Krankheit meist gut; vom Pflegepersonal erkrankte kaum jemand, was mit der Erfahrung von *Blühdorn* gut übereinstimmt.

Eine genaue serologische Einteilung der einzelnen Ruhrstämme erscheint uns für epidemiologische Untersuchungen aber unbedingt notwendig. Wir werden uns deshalb unter Vermeidung des Ausdruckes „Pseudo“-Ruhr der Einteilung von *Kruse* anschließen. Für den gewöhnlichen Gebrauch mag jedoch die Zusammenfassung der Rassen A—D und F—H als Kolitis-Bazillen nach dem Vorschlage von *Braun* zweckmäßig sein, da eine genaue Typenbestimmung sehr zeitraubend ist. Der E-Ruhr möchte dagegen *Braun* eine Sonderstellung einräumen, da nach seiner Ansicht die kulturellen Unterschiede für die Abgrenzung einer „Rasse“ zu weitgehend sind. Er schlägt deshalb hierfür den Namen Kruse-Sonne-Ruhr vor, da dieser Erreger im Auslande meist als Sonne-Ruhr bezeichnet wird, die Verdienste von *Kruse* aber auch an der Auffindung dieses Keimes nicht vergessen werden sollen.

Eine Einteilung nach der Vergärbarkeit der Kohlehydrate Sacharose und Maltose in Flexner-, Y- und Strongbazillen sollte dagegen nicht mehr vorgenommen werden, da die Gärproben für die einzelnen Stämme inkonstant sind, wie *Sonne, Pribram* und *Halle* und andere feststellen konnten. *Bessau* war schon in Breslau aufgefallen, daß bei einer Hausepidemie ganz unregelmäßig Flexner- und Y-Bazillen auftraten; bei Epidemien von E-Ruhr scheint dies nach unseren Beobachtungen fast regelmäßig vorzukommen, wenn man, wie üblich, die Maltoseröhrchen nach 24 Stunden beurteilt. Vielleicht erklärt dies auch das häufige Vorkommen von „Doppelinfektionen“ bei *Hotzen,* die wir nur einmal beobachteten; bei seinen Fällen von Kruse- + Flexnerruhr muß natürlich eine Doppelinfektion vorgelegen haben.

Die bakteriologische Untersuchung geschah in der üblichen Weise, daß Schleimflocken der Ruhrstühle möglichst frisch auf Endoplatten ausgesät wurden; verdächtige Kolonien wurden dann in der „Bunten Reihe“ weiter geprüft.

Ghon-Roman, Kostrzewski, Fränkel, Ungermann, Kolago, Spranger, Buchholz, Bossert und *Leichtentritt* konnten Ruhrbazillen vereinzelt auch im Blute nachweisen; uns gelang die Züchtung dreimal aus dem Herzblute post mortem, einmal wurden die Erreger auch im Urin nachgewiesen. Regelmäßige Urinuntersuchungen wurden jedoch nicht vorgenommen. Bei den aus dem Blute gezüchteten Keimen handelte es sich zweimal um E-Ruhr und einmal um D-Ruhr; im Urin wurde E-Ruhr nachgewiesen.

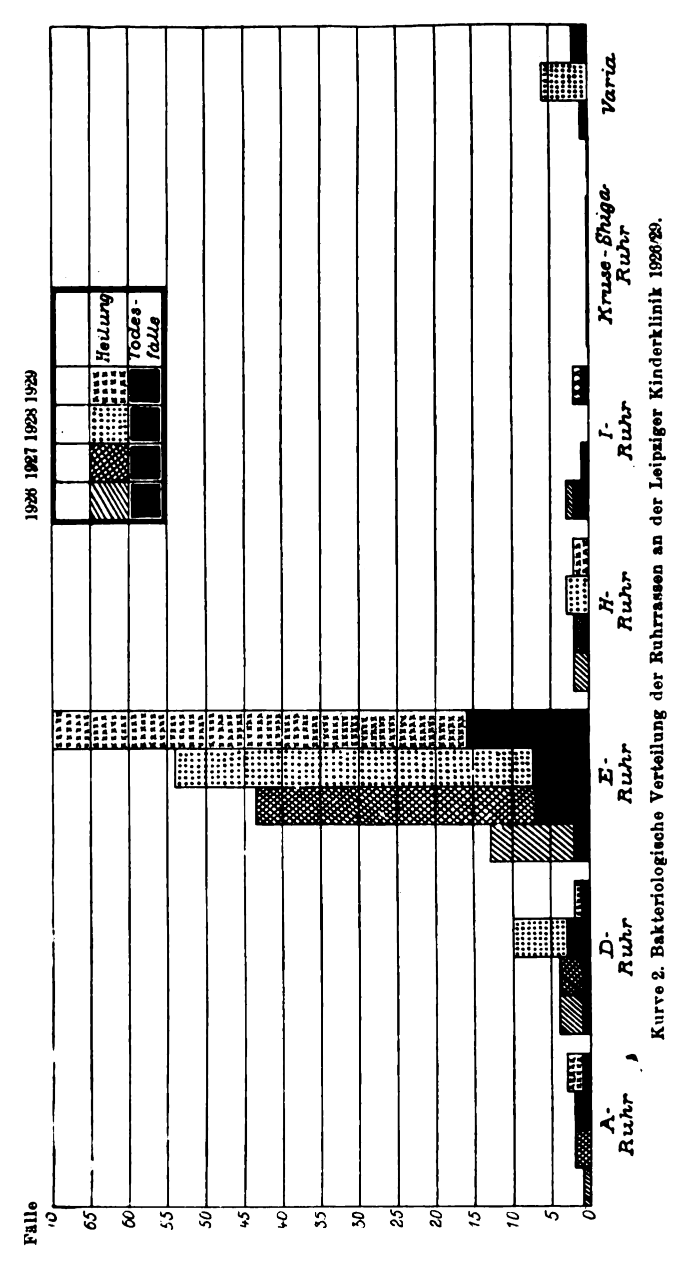
Außer dem Kruse-Shiga-Bazillus läßt sich nur die E-Rasse ohne Vornahme der Agglutinationsprüfung mit ziemlicher und für den üblichen Gebrauch durchaus genügender Sicherheit von den anderen Typen abgrenzen. *Kruse* hatte bereits in seinen ersten Mitteilungen hierüber das Laktose-Vergärungsvermögen der Rasse „E" festgestellt, das recht konstant ist. Allerdings vergehen bei Prüfung der Milchgerinnung 3 Wochen, und es ist unbedingt nötig, eine primär keimarme Milch zu verwenden. Wir haben deshalb die Fähigkeit der E-Ruhr, Rhamnose zu spalten, auf die *Sonne* hingewiesen hat, zur Differenzierung herangezogen. Nach dem Vorschlage von *Braun* und *Weil* wurde von uns hierzu die Sternbouillon mit 1% Rhamnose benutzt. Man erzielt hiermit recht brauchbare Resultate, da schon nach 24 Stunden an der tiefen Rötung der Röhrchen mit Fuchsinglanz die E-Ruhr erkannt wird. Als Ergänzung wurde von uns noch die positive Knopfbildung in Massenkulturen auf 1% Raffinose-Agar und die negative Knopfbildung auf 1% Rhamnose-Agar nach den Angaben von *Hilgers* geprüft und zumindest der Raffinose-Agar als sehr brauchbar zur Erkennung der E-Ruhr befunden. Die Knopfbildung trat mit großer Regelmäßigkeit nach 2—3 Tagen auf.

Ferner wurden alle Stämme auf Indolbildung untersucht, die bei typischer E-Ruhr negativ ausfällt.

Alle Kulturen, die nur in einem Punkte von dem üblichen Verhalten der E-Ruhr abwichen, oder sich nicht als E-Ruhr erwiesen, wurden dann durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Geheimrat *Kruse* in Zusammenarbeit mit seiner technischen Assistentin, Fräulein *Viehweger*, im Hygien. Institut der Universität Leipzig durch Agglutination und im Absättigungsversuche nach *Castellani* weiter bestimmt. Ebenso wurden serologische Stichproben der E-Stämme unternommen, die immer die Sicherheit der kulturellen Bestimmung bestätigten. Zunächst sei das Ergebnis durch Kurve 2 (S. 289) mitgeteilt:

Die E-Ruhr.

Sie bedingt allein Häufigkeit und Zunahme der Ruhr in der Beobachtungszeit. Die Krankenzugänge erfolgten fast gleich-



Kurve 2. Bakteriologische Verteilung der Ruhrrassen an der Leipziger Kinderklinik 1926/29.

mäßig aus allen Stadtteilen und Bezirken der ferneren Umgebung. Demnach ist auch für Westsachsen ein Anschwellen der

E-Ruhr in der Beobachtungszeit festzustellen, wie es von *Abraham* sowie *Grosser* für Frankfurt, *Elkeles* und *Schneider* für Berlin und *Leuchs* und *Plochmann* für Würzburg beschrieben wurde. Wir wissen aus den Untersuchungen von *Sonne, Thjotta* und *Øhnell,* daß sich in den Nordischen Ländern etwa ein Drittel aller Ruhrerkrankungen auf diesen Erreger zurückführen lassen. In Amerika, Australien, Japan, Ägypten und Ceylon ist er gleichfalls verbreitet.

Das Vorkommen von E-Ruhr ist für Deutschland schon länger bekannt. *Kruse* verfügte 1907 über 4 Stämme aus dem Rheinlande. Etwa zur gleichen Zeit beschrieb *Leiner* diesen Ruhrerreger; auch eine von *Baerthlein* 1912 mitgeteilte Epidemie war nach den Untersuchungen von *Hutt* durch E-Bazillen verursacht, weiteres Material hat *Hilgers* gesammelt. Wir selbst hatten auch vor 1926 unter unseren Stämmen schon E-Ruhr; einen so plötzlichen Übergang, wie ihn *Abraham* mitteilt, konnten wir also keineswegs beobachten.

Von den in den letzten Jahren insgesamt gezüchteten *180 E-Stämmen* brachten 179 die Milch innerhalb von 3 Wochen zur Gerinnung. Eine Ausnahme hiervon machte nur der Stamm 37, der serologisch sich als E-Ruhr erwies. Über eine gleiche Beobachtung berichten auch *Braun* und *Weil;* einer ihrer Stämme von *Kruse-Sonne*-Ruhr konnte ebenfalls Milchzucker nicht angreifen. Die Laktosesäuerung ist also recht konstant, die Milchgerinnung erfolgte am

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Tage
—	—	25	13	15	15	24	26	29	14	7	mal,

12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	Tage
1	4	3	2	—	—	2	—	—	1	mal.

Dagegen war die Maltosevergärbarkeit innerhalb von 24 Stunden wechselnd, so daß 167 Stämme als Flexner- und 13 Stämme als Y-Ruhr hätten angesprochen werden müssen!!

Die Vergärung der Rhamnose-Stern-Bouillon durch die E-Stämme war ebenfalls sehr konstant, nur die Stämme 110, 226 und 231 ergaben fehlende Rötung der Bouillon; diese 3 Kulturen zeigten jedoch auch schwache Indolbildung in der Trypsinbouillon bei uns wie bei der Nachprüfung im Hygienischen Institut Leipzig, die allen anderen E-Kulturen fehlte.

Durch Herrn Prof. *Braun* wurden in dankenswerter Weise diese kulturell abweichenden Stämme auf unseren Wunsch in Frankfurt nochmals geprüft. Er konnte uns die fehlende Milchzuckervergärung für Stamm 37 sowie die fehlende Rhamnose-

vergärung für die Stämme 110 und 226 bestätigen, dagegen bildeten letztere in Frankfurt kein Indol mehr.

Von fast allen Autoren wird das Fehlen der Indolbildung bei der E-Ruhr festgestellt, in der Übersichtsarbeit von *Sartorius* hingegen findet sich als Bacillus Ceyloniensis ein laktosespaltender Ruhrerreger mit positiver Indolbildung erwähnt. Ob diese Variante mit unseren Stämmen identisch ist, bleibe dahingestellt, zumal sich die Indolbildung bei unseren 3 Stämmen nur als gering und inkonstant erwiesen hat.

Recht gute Resultate ergab auch die Prüfung auf dem von *Hilgers* empfohlenen 1% Raffinose-Agar, hierbei versagten im ganzen 5 Stämme, darunter der Stamm 37, der Laktose nicht vergor. Auf 1% Rhamnose-Agar wurde Knopfbildung entsprechend den *Hilgers*schen Angaben innerhalb von 4 Tagen niemals beobachtet. Das Auftreten der E-Ruhr in doppelter Kolonieform (g. = gewölbt und fl. = flach nach dem Vorschlage von *Leuchs* und *Plochmann)* konnte auch an unseren Kulturen bestätigt werden, ältere Kulturen ließen meist nur noch Flachformen erkennen.

Die übrigen Ruhrstämme.

Sie verteilen sich auf die Typen A, D, H und I, und zwar befinden sich der Stamm

A 8mal, D 20mal, H 9mal und I 6mal darunter.

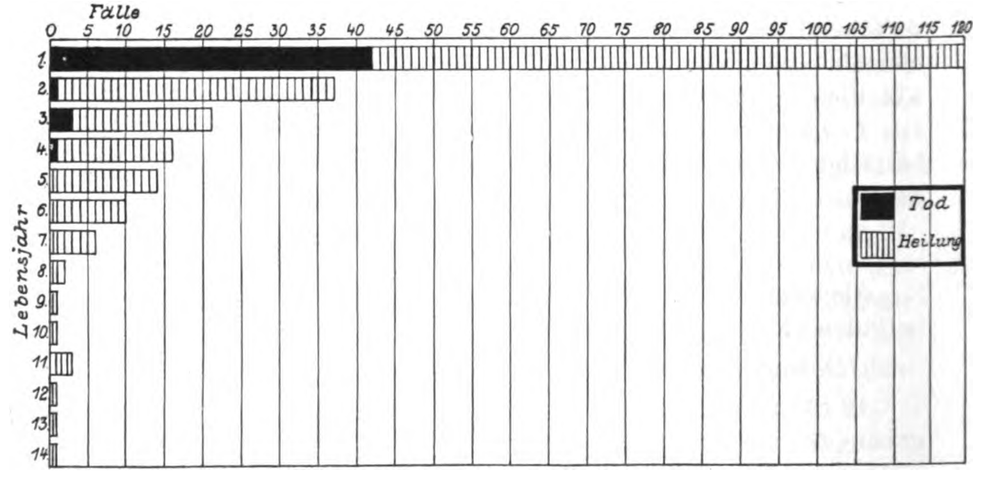
12 Stämme konnten nicht eingeordnet werden; 4 davon ergaben zu geringe Agglutination mit den uns zur Verfügung stehenden Ruhrsera, 4 dagegen wurden zwar von allen Sera stark agglutiniert, zeigten jedoch kein spezifisches Absättigungsvermögen. 2 Kulturen waren vorzeitig abgestorben. Die Stämme 235 und 236 wiederum brachten Milch nach 3—5 Tagen zur Gerinnung, ohne von unseren E-Sera beeinflußt zu werden. Die Indolbildung dieser beiden Kulturen wie der meisten anderen war positiv, sie bildeten keine Knöpfe auf Raffinose-Agar und röteten die Rhamnose-Bouillon ungenügend. Bei allen anderen Kulturen dieser Gruppen waren die Milchröhrchen nach 20 Tagen stets noch gut flüssig, die Ruhrbazillen konnten nach dieser Zeit stets wieder aus der Milch herausgezüchtet werden. Die Rhamnoseröhrchen wurden von allen Stämmen mit alleiniger Ausnahme einer H-Kultur und der Stämme 235 und 236, die geringe Rötung zeigten, innerhalb von 24 Stunden nicht gerötet. Nach Mitteilung von Herrn Prof. *Braun* können die Stämme 235 und 236 nicht als Ruhrbazillen rubriziert werden.

Auf dem Raffinose-Agar wurde niemals deutliche Knopfbildung beobachtet; dagegen war dieselbe auch auf den Rhamnoseplatten selten und spärlich, so daß wir in Zukunft auf diesen Nährboden verzichten werden.

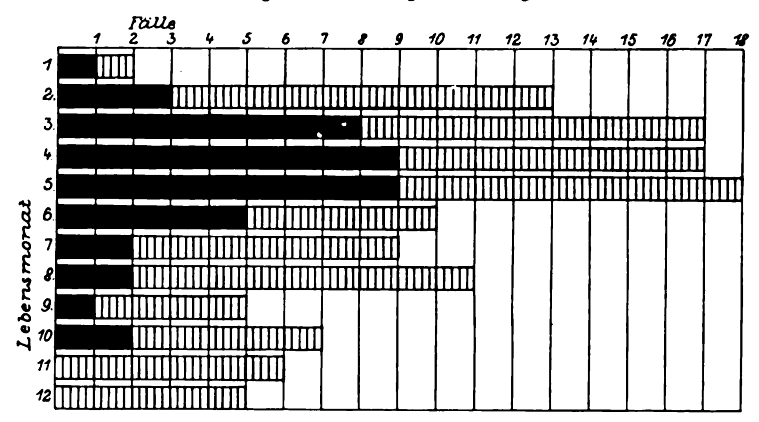
Für mehrere A- und D-Stämme ließ sich ein direkter Kontakt der Erkrankten nachweisen, die H- und I-Stämme traten dagegen völlig sporadisch auf. Kruse-Shiga-Ruhr wurde von uns niemals festgestellt.

Die Klinik.

Von unseren Ruhrkranken waren 121 Knaben und 114 Mädchen. Über die Altersverteilung und Sterblichkeit in den einzelnen Lebensjahren gibt folgende Kurve eine Übersicht.



Kurve 3a. Altersverteilung der bakteriologisch bestätigten Ruhrfälle 1926/29.



Kurve 3b. Verteilung der bakteriologisch bestätigten Ruhrfälle 1926/29 im 1. Lebensjahr.

Die stärkste Morbidität und Mortalität findet sich demnach im ersten Lebensjahre und hier im zweiten Vierteljahre. Die

geringere Erkrankungszahl im ersten Quartal dürfte durch die größere Häufigkeit reiner Brustmilchernährung in diesem Lebensabschnitt zu erklären sein, wenngleich ein Schutz der Brustkinder keineswegs vorliegt.

Die geringere Gefährdung der älteren Kinder durch die Krankheit entspricht in der Tat gut den Erfahrungen von *Kruse,* daß die A—J-Stämme für den gesunden Erwachsenen weniger stark pathogen sind. Die E-Ruhr unterscheidet sich hierin, entgegen den Behauptungen von *Abraham,* in nichts von den übrigen giftarmen Ruhrbazillen. Seine Beobachtungen dürften nur beweisen, daß man aus einem kleinen Material keine allgemeingültigen Schlüsse ziehen kann, und daß der Charakter der einzelnen Epidemien örtlich stark voneinander abweichen kann. Bei *Elkeles* und *Schneider* war das erste Lebensjahr ebenfalls am stärksten von der E-Ruhr betroffen, ebenso waren die jüngsten Jahrgänge bei *Leuchs* und *Plochmann* häufiger von der Krankheit befallen, wenn auch kein Lebensalter verschont blieb. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß auch heute noch bei älteren Kindern und Erwachsenen häufiger an die Möglichkeit einer Ruhrerkrankung gedacht wird als im frühen Säuglingsalter! Die Mitteilung von *Grosser* bezieht sich ebenfalls auf Säuglinge.

Das klinische Bild der E-Ruhr entsprach durchaus dem in der Literatur von *Göppert, Hotzen* u. a. für die Säuglingsdysenterie gezeichneten, so daß wir auf eine eingehende Schilderung verzichten können. Die E-Ruhr unterscheidet sich dabei nicht von den Erkrankungen durch die anderen Rassen. Besonders im Jahre 1929 sahen wir sehr zahlreiche primär schwerste Formen mit allen ausgesprochenen Zeichen der Intoxikation. Zahlenmäßig betrafen diese Formen im Durchschnitt der 4 Jahre 12% unserer bakteriologisch nachgewiesenen E-Ruhren. Doch gelang gerade bei den „Intoxikationen" häufig der Erregernachweis nicht, während die Sektion eine Ruhr erkennen ließ; freilich konnte oft nur eine Stuhlentleerung untersucht werden, da die Kinder rasch der Krankheit erlagen. Die Gesamtletalität der E-Ruhr im ganzen betrug 18%, für die A-ruhr 37,5%, für die D-Ruhr 30%, für die H-Ruhr 11%, für die I-Ruhr 50%. Die Sterblichkeit war also eine recht erhebliche und liegt für die E-Ruhr etwa in der Mitte; doch sind die absoluten Zahlen für die übrigen Rassen zu gering, um einen exakten Vergleich zu ermöglichen.

Bei einigen Kindern wiederum verlief die Erkrankung so abortiv, daß ohne Fieberanstieg nur ein einziger verdächtiger

Stuhl abgesetzt wurde. Der positive Erregernachweis bestätigte oft zur Überraschung nach einigen Tagen, wo wieder völlig normale Stühle entleert wurden, die Ruhr!

Als wichtige Zeichen der klinischen Ruhrdiagnostik hatte *Göppert* neben der Beschaffenheit der Stühle mit dem charakteristischen Spermageruch auf zwei Symptome hingewiesen, die auch *Rosenbaum* betont: die Herzüberlagerung infolge der Lungenblähung und das Klaffen des Afters. Herzüberlagerung fanden wir in 47% und Afterklaffen in 13% unserer Fälle.

Von den 47 Todesfällen waren 31 unmittelbar durch die Ruhr verursacht, 8 waren an komplizierenden Bronchopneumonien gestorben, 3 an sekundär aufgetretenen Erysipelen mit Ausgang in Sepsis. Sonstige Todesursachen waren: Sepsis 2, ausgebreitete Tuberkulose 2, Meningokokken-Meningitis 1.

Zwei verschiedene Ruhrrassen beim gleichen Kinde wurden nur einmal festgestellt, bei 2 Kindern wurde jedoch neben den Ruhrbazillen Paratyphus B gezüchtet.

Nicht unerwähnt möge bleiben, daß 4 Kinder als Appendizitis in die Klinik eingeliefert wurden. Die Differentialdiagnose kann hierbei Schwierigkeiten bereiten. Das Blutbild zeigt jedoch bei den meisten Ruhrerkrankungen nur wenig veränderte Werte, abgesehen von den Eindickungen bei schwerem Wasserverlust; es wurden indessen auch Leukozytenwerte bis 25000 gezählt.

Einmal konnten wir im Beginn der Ruhrerkrankung einen deutlichen Ikterus beobachten.

Mehrmals bestand im Anfang der Erkrankung ein ausgesprochener Meningismus, die Lumbalpunktion ergab dabei außer leichter Druckerhöhung keinen pathologischen Befund; nur einmal fand sich eine positive Pandy-Reaktion bei 51/3 Zellen.

Ein schweres meningeales Zustandsbild bot Kind 221, dessen Krankengeschichte im Auszuge mitgeteilt sei:

Helene G., 5 Jahre. Erkrankt 18. 9. mit Durchfall; in der Nacht vom 18./19. 9. 28 Kopfschmerzen und Erbrechen. Temp. 38,8°.

19. 9. Zuckungen um den Mund.

20. 9. apathisch, Sensorium frei. Geformter Stuhl.

21. 9. schleppt das linke Bein nach, kann einen Arm nicht richtig bewegen, Genick war etwas steif, Krankenhausaufnahme.

Befund: Graziles Kind in leidl. E.Z. Kein Wasserverlust.

Etwas schläfrig, beantwortet Fragen sinngemäß. Temp. 39°. Rachen gerötet, Ohren frei, Herzgrenzen überlagert, über den Lungen einige feine Rasselgeräusche.

Keine sicheren Lähmungen nachweisbar, Pup. reag. prompt. Pat.R. r. schwach+, li. nicht auslösbar.

Keine mening. Zeichen. Augenhintergrund o. B.

Blutbild: Leuk. 14100, 44% segm. u. 14% stabk. Zellen.

Lumbalpunktat: Liquor klar, Pandy-Nonne, Zellen 3/3.

Mastixkurve o. B. Vermehrter Druck. Kult. steril.

Stühle dünn, mit Blut und Schleim, E-Ruhr +.

Verlauf: 4 Tage hohes Fieber um 39°, dann kritischer Abfall.

24. 9. Kind somnolent, sehr berührungsempfindlich. Pup. sehr weit, reag. träge auf Licht. Dermographie ++.

25. 9. Rechter Mundwinkel hängt herab. Nackensteifigkeit. Kernig angedeutet, Pat.R. nicht auslösbar.

26. 9. Langsame Besserung. Lumbalpunktat o. B.

14. 10. Geheilt entlassen. Noch geringe Parese i. r. Fac. Reflexe normal.

Epikrise: E-Ruhr bei einem 5jähr. Kinde mit tox. Enzephalose und bronchopneum. Herdchen.

Übertragbarkeit der Ruhr und Spezifität der einzelnen Rassen.

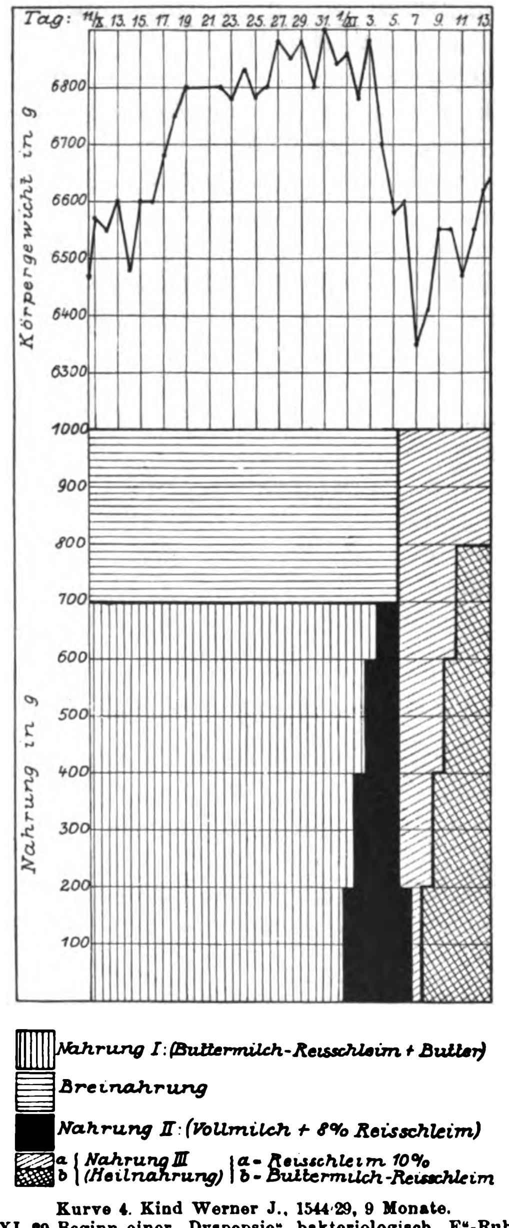
Als Verbreiter der Ruhr gelten nach den Angaben der Literatur Nahrungsmittel, Fliegen, Bazillenträger und Kranke.

Hierzu führt *Göppert* aus, daß für die Ruhr analoge Verhältnisse bestehen dürften wie bei der epidemischen Meningitis: „Der Krankheitskeim wird von gesunden Erwachsenen übertragen und schlägt dort Wurzel, wo er einen geeigneten Boden findet, d. h. im frühen Kindesalter.“ So sicher jedes gesunde Kind bei Infektionsmöglichkeit erkranken kann, so kommt doch die Krankheit mitunter erst zum Ausbruch, wenn der Darm eine besondere Belastung erfährt oder die Resistenz allgemein herabgesetzt wird (Masern). Auf diese Weise erklären sich wohl auch die häufig zu machenden Beobachtungen, daß die Ruhr gerade beim Versuch des Abstillens und bei einem Nahrungswechsel manifest wird.

Beispiel: Kurve 4 (s. S. 296).

In der Familie werden oft leichtest erkrankte Erwachsene zur Infektionsquelle, die selbst vielleicht nur *einen* dünnen Stuhl absetzten, ohne subjektives Krankheitsgefühl zu haben.

Für Anstalten bieten in erster Linie diejenigen Kranken eine unmittelbare Gefahr, bei denen die Ruhr nicht sofort er-



Kurve 4. Kind Werner J., 1544/29, 9 Monate.
2. XI. 29 Beginn einer „Dyspepsie", bakteriologisch „E"-Ruhr!

kannt wurde. Bei den uncharakteristischen Zeichen einer abortiven Dysenterie wird dieser Irrtum nie ganz zu vermeiden sein. In den Sommer- und Herbstmonaten muß bei bestehender

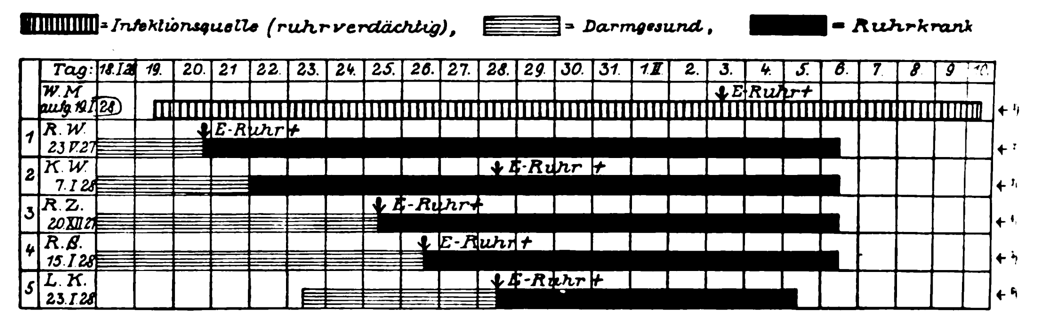
Epidemie *nach unseren Erfahrungen jede Durchfallstörung als Ruhrverdacht angesprochen werden.*

Den Weg einer Hausinfektion hat schon *Kemper* geschildert; die Erkrankungen folgten bei ihm im Abstand von 3 bis 6 Tagen. Es kann schon eine einzige Nacht genügen, in der ein krankes Kind auf Station liegt. Aus einem Leipziger Säuglingsheim wurden uns im Verlaufe von 2 Jahren eine Reihe von Kindern eingeliefert, bei denen stets eine Infektion mit der Rasse A vorlag. Am 17. August 1928 wurde aus diesem Heim das Kind G. eingeliefert und auf die Aufnahmestation gelegt; es verstarb an Ruhr am 20. 8.; bakt. wurden A-Bazillen nachgewiesen. Am gleichen Tage wurde hier das Kind A. wegen mult. Hautabszesse und Intertrigo bei uns aufgenommen. Bei dem Kinde A. traten schon am 21. 8. dyspeptische Stühle auf, am 22. 8. wurden im Stuhle A-Bazillen nachgewiesen, und am 1. 9. erfolgte der Tod. Außer diesen einer Infektionsquelle entstammenden Fällen konnten wir im Jahre 1928 niemals A-Ruhr nachweisen.

Dieses Beispiel zeigt mit aller Deutlichkeit die Gefahren der Krankheit. Da alle Stuhlwindeln selbstverständlich unter fliegensicherem Verschlusse verwahrt wurden und die Kinder bettlägerig waren, kommt nur eine Verbreitung durch das Pflegepersonal in Frage. Selbst bei peinlichster Sauberkeit scheint dieselbe sich nicht ganz vermeiden zu lassen. Nur die Isolierung der Kranken und Verdächtigen auf einer besonderen Isolierstation verspricht ausreichenden Schutz. Wir hatten leider noch mehrmals Gelegenheit, den genauen Hergang einer Hausinfektion zu verfolgen, wie folgende Beispiele zeigen:

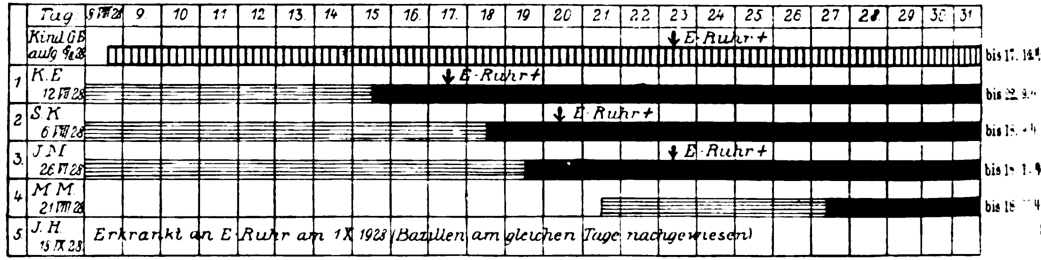
1. E-Ruhr auf Säuglingsstation 2b Januar 1928. Kurve 5.
2. E-Ruhr auf Keuchhustenstation V August 1928. Kurve 6.
3. E-Ruhr auf Station VIII (gem. Infekte) August 1928. Kurve 7.
4. D-Ruhr auf Säuglingsstation 2b November 1928. Kurve 8.

Die Infektion war in diesen Fällen von Säuglingen ausgegangen, die draußen als „Dyspepsie" behandelt worden waren und schließlich wegen verzögerter Rekonvaleszenz in die Klinik eingeliefert wurden. Bei allen diesen Infektionen wurde stets nur eine Rasse, die der Infektionsquelle, nachgewiesen. *Abraham* vermutet aus dem unvermittelten Übergange von nur Flexner-Ruhr in nur Kruse-Sonne-Ruhr, wie er ihn an der Frankfurter Kinderklinik beobachtete, eine eventuelle Umwand-



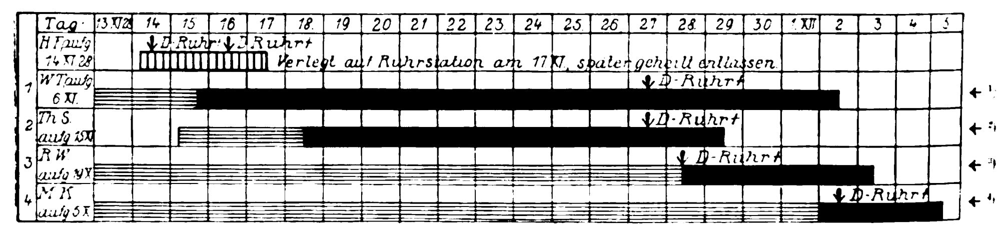
Kurve 5. E-Ruhr auf Station IIb. Januar 1928.

[1]) (Vermutliche Infektionsquelle): Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf Station isoliert. Am 10. 2. auf die Ruhrstation verlegt; später geheilt entlassen.
[2]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf Station isoliert, am 6. 2. geheilt entlassen.
[3]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert, am 6. 2. auf die Ruhrstation verlegt; später geheilt entlassen.
[4]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert, am 6. 2. auf die Ruhrstation verlegt, später geheilt entlassen.
[5]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert, am 6. 2. auf die Ruhrstation verlegt, später geheilt entlassen.
[6]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert, am 5. 2. an Ruhr verstorben.



Kurve 6. E-Ruhr auf der Keuchhustenstation V. 1928.

[1]) Die an Keuchhusten und Ruhr erkrankten Kinder wurden auf der Keuchhustenstation besonders isoliert; alle wurden geheilt entlassen.



Kurve 7. E-Ruhr auf Station VIII. August September 1928.

[1]) Vermutliche Infektionsquelle. [2]) Verlegt am 15. 10. 1928. Geheilt entlassen.

Kurve 8. D-Ruhr auf Säuglingsstation IIb. November 1928.

[1]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert. Verlegt auf Ruhrstation am 2. 12. Gestorben an Ruhr. [2]) An Ruhr gestorben am 29. 11.
[3]) Sofort nach dem bakteriologischen Nachweis auf der Station isoliert. Gestorben an Ruhr am 3. 12.
[4]) Verlegt auf Ruhrstation am 5. 12., später geheilt entlassen.

lung einer Ruhrrasse in eine andere. Um diese Ansicht zu erhärten, zitiert er *Leuchs* und *Plochmann*, die bei zwei aufeinanderfolgenden Infektionen im gleichen Hause einmal zwei verschiedene Ruhrerreger fanden, ohne selbst hieraus irgendwie Schlüsse zu ziehen. Uns erscheint dieses Beispiel für eine Umwandlung der Ruhrrassen keineswegs beweiskräftig; man müßte ebensogut auch einen Übergang von Masern in Scharlach annehmen, wenn sie nacheinander im gleichen Hause ausbrechen!

Prophylaxe durch aktive Immunisierung.

Nichts schädigt den Ruf einer Kinderklinik stärker als in der Anstalt erworbene Infektionen. So wird der Wunsch und das Streben verständlich, den Insassen einen erhöhten Schutz hiervor angedeihen zu lassen.

Auf der Tagung Sächs.-Thür. Kinderärzte im Dezember 1924 erstattete *Bessau* eine vorläufige Mitteilung über Versuche, die mit einer intrakutanen Impfung einer Ruhrmischvakzine an der Leipziger Kinderklinik unternommen wurden, und im 33. Band der Mon. f. K. berichtet *Weise* über die Ergebnisse derselben im Jahre 1925.

Die intrakutane Injektion war gewählt worden, um mit größter Sicherheit unerwünschte Allgemein-Reaktionen, die bei anderer Methodik leicht auftreten, zu vermeiden. Dies wurde auch erreicht; es traten dabei neben geringen Lokal-Reaktionen nur unbedeutende Temperatursteigerungen auf. Wir erwarten von der intrakutanen Anwendungsweise den gleichen immunisatorischen Erfolg wie von der intramuskulären, nachdem sich gezeigt hatte (*Fernbach* und *Häßler*), daß der Agglutinationstiter ungefähr in gleicher Weise ansteigt.

Pogorschelsky berichtete inzwischen über gleiche Versuche an dem K. u. K. Friedrich-Kinderkrankenhause in Berlin; nur wurde der subkutanen Impfung von ihm der Vorzug gegeben, da sie technisch leichter sei und ebenfalls ohne unerwünschte Begleiterscheinungen blieb. Auch er kommt zu einer günstigen Beurteilung der Schutzwirkung seiner Vakzination.

In den Sommer- und Herbstmonaten der Jahre 1926—1929 haben wir nun wieder unsere Kinder durch intrakutane Impfung gegen Ruhrerkrankungen zu schützen versucht. Eine intrakutane Injektion läßt sich bei geringer Übung wohl ebenso rasch ausführen wie eine subkutane und hat, was für umfangreiche Impfungen besonders in die Wagschale fällt, den Vorteil *ab-*

soluter Gefahrlosigkeit. Auf „Vergleichskinder" haben wir zunächst absichtlich verzichtet, da es uns darauf ankam, Hausinfekte ganz zu vermeiden. Auch glauben wir, daß doch nur Versager für die Beurteilung des Wertes der Impfung entscheidend sein können, da der Zufall bei Vergleich mit nicht geschützten Kontrollen eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen vermag. Daß die Ruhr in diesen Jahren unvermindert heftig in Leipzig auftrat, geht aus den gemachten Ausführungen deutlich hervor.

Als Vakzin benutzten wir wieder 24stündige Schrägagarkulturen. Anfangs waren darin der E- und H-Stamm, später auch der A-, D- und I-Stamm enthalten, da wir Versager, bei denen der D-Stamm nachgewiesen wurde, auf das Fehlen des D-Stammes im Impfstoff beziehen zu dürfen glauben. Auf Kruse-Shiga-Ruhr konnten wir verzichten, da sie von uns niemals aus den Ruhrstühlen gezüchtet wurde. Zur Impfstoffbereitung wurde je eine 24stündige Ruhrschrägagarkultur mit 10 ccm 37° C warmer phys. Kochsalzlösung abgeschwemmt, eine Stunde bei 57° C abgetötet, gemischt, mit 0,5% Phenol versetzt, weiter mit 0,5% Phenol-NaCl-Lösung 1:5 verdünnt und in zugeschmolzenen 1-ccm-Ampullen an die Stationen abgegeben.

Jährlich wurden rund 1000 Kinder im Abstand von zirka 7 Tagen zweimal, dann eventuell nach Ablauf von je 6 Wochen wiederum, mit 0,1 ccm intrakutan geimpft.

Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen traten wiederholt Hausinfektionen auf, und zwar:

	1926			1927			1928			1929			Summa
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
nur klin. diag. Ruhr	1	—	—	1	—	—	—	2	—	—	—	—	4
A-Ruhr	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
D-Ruhr	1	—	—	1	—	—	2	1	1	—	—	—	6
H-Ruhr	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
I-Ruhr	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
E-Ruhr	—	—	—	1	1	—	13	2	4	3	2	1	27
Summa	3	—	—	4	1	—	15	5	5	3	2	1	39

I = (zwei- und mehrmals immunisiert) 25 Erkrankungen (kl.: 2, A: 1, D: 4, H: 1, E: 17).

II = (einmal, also ungenügend immunisiert) 8 Erkrankungen (kl.: 2, A: —, D: 1, H: —, E: 5).

III = (nicht immunisiert, in Winter- und Frühjahrsmonaten) 6 Erkrankungen (kl.: —, A: —, D: 1, H: —, E: 5).

Somit wären in 4 Jahren, also bei zirka 4000 Schutzimpfungen, 25 Versager festzustellen. Es kann selbstredend bei einer aktiven Immunisierung, die an kranken und teilweise sehr jungen Kindern durchgeführt wird, keine 100%ige Schutzwirkung erwartet werden. Immerhin haben wir nach Fehlern gesucht, die unserer Methode anhaften könnten. Dabei ergab sich, daß zu der Zeit, als Versager der D-Ruhr auftraten, möglicherweise der D-Stamm im Vakzin gefehlt hat; dies ist beim Versager des Jahres 1926 bestimmt der Fall gewesen.

Am zahlreichsten ist aber unter unseren Hausinfektionen ebenfalls die E-Ruhr vertreten (17 sichere Impfversager). In letzter Zeit ist nun das biologische Verhalten der E-Ruhr eingehend studiert worden. Dabei zeigte sich, daß die zwei verschiedenen Erscheinungsformen dieses Erregers sich auch serologisch verschieden verhalten (*Leuchs* und *Plochmann*, *Orskov* und *Larsen*), was *Braun* und *Weil* sowie *Hilgers* bestätigen konnten.

Mit beiden Wachstumsformen lassen sich zwei spezifisch agglutinierende Sera herstellen, im Komplementbindungsversuche ergeben sich deutliche Unterschiede, und im Tierversuch zeigte sich, daß Immunserum, von fl.-Formen hergestellt, keinen Schutz gegen Infektion mit beiden Formen verleiht, während Immunserum aus g-Formen diesen deutlich erkennen ließ. Beim Versuche aktiver Immunisierung weißer Mäuse erwiesen sich nur die mit g-Formen vorbehandelten Tiere deutlich geschützt, nicht die mit fl.-Formen!

Leuchs und *Plochmann* glauben diesen ihren Versuchen nur theoretisches Interesse beimessen zu dürfen. Wir meinen jedoch, daß diese Ergebnisse auch bei der aktiven Immunisierung des Menschen beachtet werden müssen; sie scheinen uns ein Hinweis auf eine mögliche Ursache unserer Impfversager bei E-Ruhr zu sein. Es zeigte sich nämlich, daß die von uns benutzten Vakzinstämme nur mehr Flachformen enthielten! Wir haben deshalb in den letzten Monaten darauf geachtet, solche E-Stämme für die Vakzinherstellung zu verwenden, die noch zahlreiche Rundformen aufwiesen. Wir haben 1930 bisher keine Hausinfektionen gehabt, haben jedoch bewußt, da in diesem Jahre wenig akute Ernährungsstörungen und entsprechend auch wenig Ruhrkranke zur Aufnahme kamen (bis 9. 9. 13 bakt. bestätigte Ruhrfälle), nur jedes zweite Kind immunisiert, so daß ein endgültiges Urteil heute noch nicht abgegeben werden kann. Erst weitere Beobachtungsjahre werden hier entscheiden. *Blanc*

und *Caminopétros* fanden bei absichtlicher Nachinfektion mit Ruhr nur ausreichenden Impfschutz, wenn sie mit lebenden Kulturen immunisiert hatten, nicht mit abgetöteten. Sie halten die Verwendung von lebenden Bazillen bei subkutaner Injektion für ungefährlich. Wir besitzen hierüber keine eigenen Erfahrungen. Auf jeden Fall glauben wir bestimmt, daß die von uns durchgeführte Immunisierung, wenn auch keinen 100%igen Impfschutz, so doch eine fühlbare Verminderung unserer Hausinfektionen bewirkt hat.

Therapie.

Die allgemeinen Grundzüge unserer Therapie hat *Rosenbaum* mitgeteilt. Von dem 10%-Reisschleim sind wir in den letzten Jahren vorwiegend mahlzeitweise auf Buttermilchgemische übergegangen, bei jüngeren Kindern auch auf Frauenmilch.

Ausgehend von dem Gedanken, die in der Kolostralmilch angereicherten Antikörper (*Stäubeli, Bub, Hainiß, Abraham*) therapeutisch zu verwerten, haben wir in einigen Intoxikationsfällen entrahmtes Kolostrum verabreicht, das uns durch freundliches Entgegenkommen der Univ.-Frauenklinik zur Verfügung gestellt wurde. Es konnten jedoch nur wenig Fälle hiermit behandelt werden, der Erfolg war wenig befriedigend. Ebenso gelang es nicht, Intoxikationsfälle durch intravenöse Gaben von Detoxin zu entgiften.

Auch die Behandlung mit größeren und mehrmaligen Bluttransfusionen, teilweise in Verbindung mit Traubenzucker, sowie Traubenzucker mit Gaben von Insulin, hat enttäuscht. Zwar war in einigen Fällen ein vorübergehender günstiger Einfluß auf das Allgemeinbefinden unverkennbar, doch endeten 8 (von 14) unserer mit Bluttransfusionen behandelten bakteriologisch erwiesenen Ruhrfälle tödlich.

Spülungen des Darmes hat *Göppert* empfohlen; wir haben Darmeinläufe mit Zusatz von essigsaurer Tonerde, Yatren, Pregl-Lösung und Targesin bei einer großen Anzahl kranker Kinder ausgeführt. Auch hier ließ sich mitunter eine günstige therapeutische Wirkung erzielen; der Tod konnte in schweren Fällen nicht verhindert werden.

Von Herrn Geheimrat *Kruse* wurde uns freundlichst zu therapeutischen Zwecken Bakteriophagen-Bouillon überlassen; es handelte sich um E-Phagen. Hiermit wurden versuchsweise 4 Kinder 4—9 Tage lang behandelt, von denen sich eins als an D-Ruhr erkrankt erwies. Alle 4 Kinder sind zwar von ihrer

Ruhr genesen, irgendein Einfluß auf den Krankheitsablauf, auf die Beschaffenheit der Stühle usw. in der Behandlungszeit war jedoch nicht zu erkennen, die Behandlung mit E-Ruhrphagen hat also klinisch keinen Erfolg gezeitigt. Nach den Untersuchungen von *Leuchs* und *Plochmann* wirkt E-Lysin bei Prüfung an 12 Stämmen nur viermal gegen die Flachform; die Rundform erwies sich stets als resistent; ein Ergebnis, das *Braun* und *Baake* bestätigen konnten. Nach diesem Versuche ist also kaum eine therapeutische Wirkung bei der E-Ruhr zu erwarten.

Demnach müssen wir feststellen, daß wir auch heute noch kein spezifisches Heilmittel gegen die Ruhr kennen und unsere Hauptwaffe in einer zweckentsprechenden Ernährung erblicken müssen.

Im übrigen ist die Letalität einer Ruhrepidemie stärker durch den Genius epidemicus und durch Alter- und Ernährungszustand der Erkrankten bedingt als durch das Vorherrschen einer bestimmten Bakterienrasse. Auch die E-Ruhr kann alle Symptome einer schweren Ruhr auslösen! Sie ist zur Zeit bei uns der häufigste Ruhrerreger und verursacht in erheblichem Umfange die Sommer- und Herbstdiarrhöen, besonders im Säuglingsalter.

Literaturverzeichnis.

Vergleiche die Literatur bei: *Göppert*, Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh. Bd. 15. S. 180. — *Sartorius*, Mtsschr. für Kinderheilkunde Bd. 46. S. 481. — Weitere verw. Literatur: *Abraham*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 45. S. 385. — *Ders.*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 125. S. 160. — *Baerthlein*, Berl. klin. Wschr. 1912. S. 735. — *Bessau* u. *Bossert*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 89. H. 3/4. — *Blanc* u. *Caminopétros*, Ztrlbl. f. Bakt. Ref. 99. S. 277. — *Braun* u. *Baake*, Ztrlbl. f. Bakt. Orig.-Bd. 116. S. 462. — *Braun* u. *Weil*, Ztrlbl. f. Bakt. Orig. Bd. 109. S. 16. — *Hilgers*, Ztrlbl. f. Bakt. Orig.-Bd. 114. S. 320. — *Kruse*, Dt. med. Wschr. 1907. Nr. 8/9. — *Leiner*, Ztrlbl. f. Bakt. Orig.-Bd. 43. S. 783. — *Nassau*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 17. S. 222. — *Pogorschelsky*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 44. S. 200. — *Rosenbaum*, Dt. med. Wschr. 1925. S. 1358. — *Weise*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 33. S. 1.

III.

(Aus der Kinderklinik des medizinischen Instituts in Leningrad [Vorstand: Prof. *N. I. Krasnogorski*].)

Über Speicheldrüsensekretion bei Parotitis epidemica im Kindesalter.

Von

Privatdozent N. R. SCHASTIN.

Die Erforschung der Speichelabsonderung beim Menschen beruhte bis vor kurzem, da wir keine genaue Methode zur Gewinnung des Speichels hatten, auf zufälligen Beobachtungen. In Professor *N. I. Krasnogorskis*[1]) Klinik ist ein Verfahren ausgearbeitet worden, mit dem man den Speichel aus jeder einzelnen Drüse (Parotis, Submaxillaris) gewinnen kann. Diese Methode gestattet die Speichelsekretion beim Menschen mit derselben Genauigkeit zu erforschen, wie es im Laboratorium von *I. P. Pawloff* mit der Fistelmethode an Tieren geschieht.

Unsere Arbeit befaßt sich mit der Erforschung der Speichelabsonderung an Parotitis epidemica erkrankter Kinder. In der Mehrzahl der Lehrbücher lesen wir, daß die Speichelsekretion bei dieser Krankheit normal ist. *Moro*[2]) und *Rommel*[2]) meinen, daß in der Mehrzahl der Fälle die Speichelsekretion normal bleibt. Nur selten werden Störungen im Sinne einer Verstärkung oder Verringerung der Sekretion beobachtet.

Jochmann-Hegler[3]) fanden keine chemischen Veränderungen im Speichel; in einigen Fällen wurde profuser Speichelfluß beobachtet.

Nach *von Klotz*[4]) ist die Speichelabsonderung, trotz jeder Erwartung, weder verstärkt noch verringert.

---

[1]) Jahrbuch für Kinderheilkunde 1926. Bd. 114. H. 5; 1928. Bd. 122. S. 127.

[2]) *Pfaundler-Schloßmann*, Handbuch der Kinderheilkunde. 2. (1906) und 3. Aufl. (1923).

[3]) *Jochmann-Hegler*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 2. Aufl. 1924.

[4]) *Bergmann-Staehelin*, Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. 1925.

Nach *Citron*[5]) ist die Menge des Speichels bei Parotitis verringert, was wahrscheinlich auf erschwertem Abfluß beruht. Manchmal wird jedoch, im Gegenteil, eine ausgiebige Speichelsekretion beobachtet.

Nach *Schottmüller*[6]) verursacht die Parotitis nicht unbedingt eine Funktionsstörung der Drüsentätigkeit. Nach Auffassung vieler Autoren bleibt die Speichelsekretion andauernd normal. Jedoch in manchen Fällen ist die Speichelabsonderung zweifellos gehemmt. Doch können auch Fälle beobachtet werden, bei denen im Verlaufe der Parotitis eine gesteigerte Speichelsekretion eintritt.

Gerhardt[7]) führte mehrmals eine Kanüle in den Duct. Stenoniani ein und konnte hierbei die Beobachtung machen, daß der Abfluß des Speichels aus der erkrankten Gl. parotis langsamer, als aus der gesunden Drüse erfolgte.

Nach *Nobecourt*[8]) ist die Speichelabsonderung bei Parotitis normal, doch tritt auch Verstärkung oder Verringerung derselben ein.

Von großem Interesse sind die klinischen Beobachtungen von *Trousseau*[9]), daß bei Parotitis die Schleimhaut des Mundes sehr trocken ist. Wegen ungenügender Speichelsekretion wird die Mundhöhle so trocken, daß die Kranken beständig trinken *(Schottmüller)*.

Die chemische Zusammensetzung des Speichels bleibt bei der Parotitis unverändert. *Gerhardt, Penzoldt*[10]) und *Lombard*[11]) führten in den Ductus Stenoniani eine Kanüle ein und erhielten auf diese Weise Speichel aus der erkrankten Drüse. Der Speichel war klar und hatte einen normalen Amylasegehalt.

Aus dieser kurzen Übersicht sehen wir, daß die Meinungen über die Speichelabsonderung bei der epidemischen Parotitis zur Zeit noch stark auseinandergehen.

Vor kurzem ist eine Arbeit von *F. Rocchi*[12]) erschienen, der den Ductus Stenoniani katheterisierte und die Sekretion der

---

[5]) *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten 1919. Bd. II. Teil II.

[6]) *Nothnagel*, Spez. Pathol. u. Ther. Bd. 3. Teil 2. 1904.

[7]) *Gerhardt*, Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. 2. S. 663. 1877.

[8]) *Nobecourt*, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1928 (russisch).

[9]) Zitiert nach *Gerhardt*.

[10]) Zitiert nach *Schottmüller* und *Kraus-Brugsch*.

[11]) Zitiert nach *Gerhardt* und *Schottmüller*.

[12]) *F. Rocchi*, Il. Policlinico. Sez. Med. 1929. P. 541. Zitiert nach The Britisch. Med. Journ. 1929. Nr. 3599. p. 1228. D.

Gl. parotis bei Erwachsenen im gesunden Zustande (250 Fälle) und bei Parotitis untersuchte (30 Fälle); in der Mehrzahl der epidemischen Parotitis-Fälle blieb die Sekretion aus der Parotisdrüse vollständig aus, und nur bei einer geringen Zahl der Fälle war sie verringert. Verabreichung per os von Zitronensaft und Weinsteinsäurelösung sowie subkutane Injektionen von 0,01 Pilokarpin verursachten keine Verstärkung der Speichelsekretion. Die Speichelabsonderung aus der Gl. parotis nahm schon am ersten Tage der Erkrankung ab und sank dann weiter sehr schnell bis zu einer geringen Menge und hielt sich auf diesem Niveau eine Woche (1—2 ccm Speichel pro Stunde). Der Gehalt an Albumin im Speichel war stark vergrößert und schwankte von 0,01 bis 0,1 g. Morphologisch zeichnet sich der Speichel nach *Rocchi* durch großen Gehalt neutraler Polynukleare aus, die bei der Heilung verschwinden.

Die ersten Untersuchungen über die Sekretion der Parotisdrüsen bei Parotitis epidemica mit neuer Methode wurden in Professor *N. I. Krasnogorskis* Klinik von Dr. *Wassiljewa* ausgeführt. Sie konnte den Nachweis liefern, daß die Sekretion der Gl. parotis sich schon am ersten Tage der Erkrankung verringert. Weiter sinkt die Speichelabsonderung ganz bedeutend und bleibt während einer Woche auf einem niedrigen Niveau. Von der 2. Woche an beginnt die Sekretion zu steigen und wird am 21. Krankheitstage wieder normal. Doch bleibt die Sekretion noch verringert, nachdem die klinischen Erscheinungen der Parotitis schon verschwunden sind. Diese Fakta wurden von Professor *N. I. Krasnogorski* in einem Vortrag „Über die Speichelsekretion bei Infektionskrankheiten im Kindesalter“ in der Gesellschaft der Kinderärzte in Leningrad im März 1927 mitgeteilt.

Unsere Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Sekretion aller Speicheldrüsen der Mundhöhle. In einem Fall war nur eine Gl. parotis erkrankt, so daß wir die Möglichkeit hatten die Tätigkeit der gesunden Drüse mit der kranken zu vergleichen. In zwei Fällen war die Speichelabsonderung vor der Erkrankung bekannt, und das gab uns die Möglichkeit, die Tätigkeit der Speicheldrüsen bei demselben Individuum in normalem und pathologischem Zustande zu vergleichen.

Untersuchungsverfahren.

Der Speichel wurde aus jeder Drüse mit speziellen Apparaten entnommen[13]). Die Speichelmenge der verschiedenen

[13]) *Krasnogorski*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 114. S. 255 und Bd. 122. S. 127.

Drüsen wurde jeden Tag oder jeden zweiten Tag morgens vor dem Essen im Laufe von 3 Minuten, nachdem das Kind 30 ccm einer 0,5%igen Zitronensäurelösung getrunken hatte, bestimmt. Amylase wurde nach *Wohlgemuth* und der organische und anorganische Trockenrückstand nach den sonst in physiologischen Laboratorien üblichen Verfahren bestimmt, wobei zur Bestimmung des Trockenrückstandes 1 ccm Speichel Verwendung fand.

Fall 1. Nikolai M., 11 Jahre alt, erkrankte am 30. 4. 1929, wobei Schwellung im Gebiete der rechten Gl. parotis auftrat. Temperatur 37,8°. Am 2. 5. war auch die linke gl. Parotis, wenn auch geringer, geschwollen. In diesem Fall wurde die Sekretion bei der Parotis- und Submaxillarisdrüse systematisch untersucht (siehe Diagr. Nr. 1).

Die rechte Gl. parotis war stärker betroffen. Ihre Sekretion betrug am vierten Tage der Krankheit 0,3 g. Danach vergrößerte sich die Sekretion und war am 21. Krankheitstage wieder normal. Die klinischen Erscheinungen der

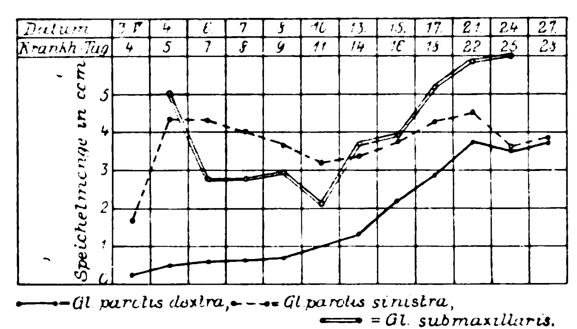


Diagramm 1.

Parotitis (Schwellung, Schmerzhaftigkeit usw.) waren bedeutend früher, nämlich am 14. Tage der Erkrankung verschwunden. Die linke Gl. parotis hatte am vierten Tage der Erkrankung eine verminderte Sekretion (1,6 ccm); darauf wurde die Sekretion wieder schnell normal. Schon am fünften Tage der Erkrankung betrug die Speichelabsonderung dieser Drüse 4,3 ccm.

Während der Schwellung der Parotisdrüsen war die Sekretion der Submaxillarisdrüsen recht hoch (5,0 ccm). Darauf verringerte sich die Speichelsekretion der Submaxillares und erreichte am 11. Tage der Erkrankung ihr Minimum, also zu einer Zeit, als die Tätigkeit der linken Gl. parotis bereits wieder normal und die Sekretion der rechten Gl. parotis dreimal größer als am vierten Tage der Erkrankung war. Beachtenswert ist, daß Zeit und Grad der Erkrankung jeder einzelnen Drüse bei Parotitis epidemica nicht zusammentreffen. Die Verminderung der Sekretion der einzelnen Drüsen ist, in Prozenten errechnet, folgende: in der rechten Gl. parotis sank die Speichelabsonderung von 3,8—0,3, also 92,1%, in der linken Gl. parotis von 3,8 bis 1,6, also 57,9%, und in den Gl. submaxillares von 6,0—2,2, also 63,4%. Am niedrigsten war die Speichelsekretion der Parotisdrüsen am vierten Tage und der Submaxillares am 11. Tage der Krankheit.

Außer der unbedingten Sekretion aller Speicheldrüsen konnten wir in diesem Falle auch die bedingte Speichelsekretion

beobachten. Bei diesem Kinde wurden, noch vor der Erkrankung, bedingte Speichelreflexe auf Hautreizung, Metronom und weißes Licht nach der im Laboratorium von Professor *N. I. Krasnogorski* üblichen Methode ausgebildet. Diese bedingten Reflexe wurden von Dr. *Burkowa* auch während der Krankheit untersucht, wobei folgendes festgestellt werden konnte: Während vor der Erkrankung die bedingten Speichelreflexe der rechten Speicheldrüse eine Speichelabsonderung von 5 bis 9 Tropfen erreichten, konnte dagegen im Laufe der ersten Woche der Erkrankung ein vollkommenes Verschwinden dieser Reflexe beobachtet werden. Sie traten wieder in der zweiten Woche auf und erreichten in der vierten Woche ihre Norm. Der Speichel wurde aus jeder Drüse einzeln gewonnen und darauf auf den Amylasegehalt untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Datum	Krankheitstag	Gl. parotis dextra	Gl. parotis sinistra	Gl. submaxillaris
4. Mai	5	1000	4000	500
6. „	7	1000	4000	250
7. „	8	—	—	250
8. „	9	1000	4000	500
10. „	11	2000	2000	1000
15. „	16	2000	2000	500
21. „	22	2000	2000	500
27. „	28	2000	2000	—

Der Amylasegehalt des Speichels der erkrankten Drüsen nimmt während der Krankheit ab, wobei diese Verminderung kürzere Zeit dauert, als wie die quantitativen Veränderungen des Speichels (Tabelle 2). Die Trockensubstanz ist im Verhältnis zum Gewicht des frisch gewonnenen Speichels in Prozent angegeben.

Tabelle 2.

	Trockenrückstand in Prozent	4. Mai	6. Mai	8. Mai	10. Mai	13. Mai
Gl. parotis dextra	Allgemeiner	0,891	0,835	0,718	0,711	0,505
	Organischer	0,674	0,627	0,479	0,516	0,384
	Anorganischer	0,217	0,208	0,239	0,195	0,121
Gl. parotis sinistra	Allgemeiner	—	1,029	0,801	0,683	0,545
	Organischer	—	0,792	0,601	0,482	0,444
	Anorganischer	—	0,237	0,200	0,201	0,101
Gl. submaxillaris	Allgemeiner	0,404	0,397	0,559	0,513	0,300
	Organischer	0,296	0,264	0,400	0,431	0,250
	Anorganischer	0,108	0,133	0,159	0,082	0,050

Tabelle 2 (Fortsetzung).

	Trockenrückstand in Prozent	15. Mai	17. Mai	21. Mai	24. Mai	28. Mai
Gl. parotis dextra	Allgemeiner	0,797	0,785	0,789	0,722	0,818
	Organischer	0,597	0,604	0,547	0,542	0,696
	Anorganischer	0,200	0,181	0,242	0,180	0,122
Gl. parotis sinistra	Allgemeiner	0,724	0,764	0,769	0,628	0,699
	Organischer	0,523	0,644	0,607	0,466	0,596
	Anorganischer	0,201	0,120	0,162	0,162	0,103
Gl. submaxillaris	Allgemeiner	0,559	0,559	0,440	0,586	—
	Organischer	0,440	0,480	0,320	0,445	—
	Anorganischer	0,119	0,079	0,120	0,141	—

Der organische und der anorganische Rückstand des Speichels war in beiden Gl. parotis ungefähr gleich. Auch im Speichel der Gl. submaxillaris konnten wir keine ausgeprägten Unterschiede im Trockenrückstand während der Krankheit beobachten. Da in der zuerst erkrankten Drüse die Menge des Speichels ganz bedeutend verringert — fast gleich Null — war, so haben wir diesen Umstand zur Differentialdiagnose der epidemischen Parotitis zu verwenden versucht. Während unserer Arbeit konnten wir in der Klinik eine Reihe innerer Parotitisinfektionen beobachten. Bei zwei Kindern, bei denen die Diagnose zweifelhaft war, gestattete die Bestimmung der Speichelsekretion, welche normale Werte ergab, die Diagnose einer epidemischen Parotitis glatt abzulehnen.

Fall 2. Tamara B., 2 Jahre 11 Monate alt, wurde in die Kinderklinik am 16. 1. 1927 wegen eines Ekzems des Gesichtes und des Kopfes aufgenommen. Am 10. 2. trat eine Schwellung im Gebiete der linken Parotisdrüse auf. Temperatur 37,5—39,1°. Am 11.—12. 2. Temperatur 37,0—37,3°. 15. 2. Schwellung der rechten Parotisdrüse; 17. und 19. 2. aus der linken Gl. parotis keine

Tabelle 3.

Datum	Krankheitstag	Speichelmenge in ccm		Amylasegehalt des Speichels nach Zitronensäure
		nach Zitronensäure	nach Gebäck	
Vor der Erkrankung (im Durchschnitt)	—	2,4	2,7	500—1000
17. Februar	8	0,0	—	—
19. „	10	0,0	—	—
21. „	12	0,3	—	1000
24. „	15	0,3	—	1000
27. „	18	0,9	—	250
1. März	20	2,0	1,9	1000
4. „	24	1,9	1,6	1000
7. „	27	2,0	2,4	1000
17. „	37	2,2	2,6	—

Speichelabsonderung, trotz reichlich getrunkener ½%iger Zitronensäurelösung, nur am 21. 2., also am 13. Tage nach der Erkrankung, wurde, nachdem das Kind 30 ccm einer ½%igen Zitronensäurelösung getrunken hatte, wieder etwas Speichel ausgeschieden (0,3 ccm in 3 Min.). Die Drüsenschwellung war am 27. 2. verschwunden (siehe Tab. 3 auf Seite 309).

Die Sekretion der linken Speicheldrüse erreichte ihre normale Höhe zwischen dem 20. und 27. Krankheitstage. Der Amylasegehalt war nur an einem Tage verringert (27. 2.).

Fall 3. Nikolai K., 14 Jahre alt, am 2. 10. 1928 in die Kinderklinik wegen Myxödem aufgenommen. Am 15. 1. 1929 Schwellung im Gebiet der linken Gl. parotis. Temperatur bis 37,5°. Diese Temperatur hielt noch zwei Tage an. Die rechte Parotis war scheinbar gesund, da jegliche klinischen Symptome einer Erkrankung ihrerseits fehlten (siehe Diagr. Nr. 2).

Die Speichelabsonderung aus der linken Gl. parotis betrug vor der Erkrankung an Parotitis nach Trinken von 30 ccm einer 0,5%igen Zitronensäurelösung 2,9 ccm in 5 Minuten (als Durchschnittswert aus vier Messungen) und aus der rechten Parotis 1,8 g. Die Besonderheit der Speichelsekretion in

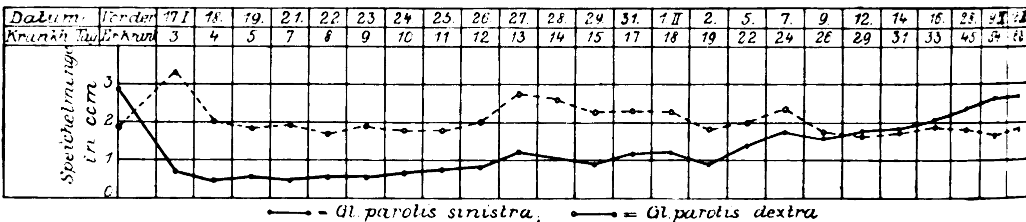


Diagramm 2.

diesem Falle besteht darin, daß die linke Parotis ungefähr 50% funktionstüchtiger war als die rechte. Gerade diese stärker sezernierende Drüse erkrankte an Parotitis. Die Sekretion der erkrankten Drüse nahm stark ab; sie betrug während der ersten zehn Tage der Krankheit 0,4—0,7 ccm, statt der normalen 2,9 ccm. Vom zehnten Tage der Erkrankung an begann die Sekretion wieder langsam zu steigen, jedoch erst am 54. Tage erreichte sie ihre normale Höhe (2,6). Die Schwellung der linken Parotis war am 19. Krankheitstage (2. 2.) verschwunden. Trotzdem hatte diese Drüse noch 35 Tage eine verminderte Sekretion.

Die Wiederherstellung der normalen Sekretion erfolgte in diesem Fall langsamer als bei normalen Kindern und bildet eine Besonderheit dieses Falles (Myxödem) (s. Diagr. Nr. 2). Die Speichelabsonderung der rechten Parotis entsprach im allgemeinen der Norm und neigte eher zur Hyperfunktion (17. 1., 27. 1., 28. 1). Am 8. und 9. Krankheitstage betrug der Amylasegehalt im Speichel der gesunden Drüse 4000, der kranken 1000. Vom 13. Krankheitstage an war der Amylasegehalt im Speichel beider Drüsen ungefähr gleich (Tabelle 4).

Die Schwankungen im Gehalt des organischen und des anorganischen Trockenrückstandes überschreiten an einigen Tagen

Tabelle 4.

Datum	Krankheitstag	Gl. parotis dextra (gesund)	Gl. parotis sinistra (krank)
22. Januar	8	4000	1000
23. "	9	4000	1000
24. "	10	2500	1250
27. "	13	2000	2000
28. "	14	2000	2000
1. Februar	18	1000	1000
7. "	24	2000	2000
12. "	29	2000	2000
14. "	31	2000	4000
28. "	45	2000	4000
9. März	54	2000	2000
18. April	63	2000	3000

kaum die normalen Grenzen. In der Mehrzahl der Fälle (23. 1., 28. 1., 5. 2.) hatte der Speichel beider Parotisdrüsen den gleichen Trockenrückstand. An einigen Tagen (19. 1., 26. 1.) war sogar der Gehalt an Trockensubstanz in der erkrankten Drüse höher als in der gesunden (Tabelle 5).

Tabelle 5.
Trockenrückstand.

Datum	Gland. parotis dextra			Gland. parotis sinistra		
	Allgemeiner %	Organischer %	Anorganischer %	Allgemeiner %	Organischer %	Anorganischer %
19. Januar	0,860	—	—	1,009	—	—
23. "	0,855	0,748	0,107	0,862	0,658	0,204
25. "	0,654	0,547	0,107	0,852	0,648	0,204
26. "	0,974	0,758	0,216	1,035	0,824	0,211
28. "	0,835	0,627	0,208	0,898	0,639	0,259
5. Februar	0,974	0,760	0,214	0,959	0,696	0,213
9. März	0,897	0,795	0,102	0,917	0,795	0,122
18. "	0,815	0,652	0,163	0,958	0,795	0,163

Die Wasserstoffionenkonzentration des Speichels nach der kolorimetrischen Methode war für die rechte Parotis 7,7 und für die linke 7,7—7,8; also in beiden Drüsen ungefähr gleich.

Schlußfolgerungen.

1. Die systematischen Untersuchungen der Sekretion der verschiedenen Speicheldrüsen mit der in der Klinik von Professor *N. I. Krasnogorski* ausgearbeiteten Methode beweisen eine Verminderung der Speichelabsonderung bei epidemischer Parotitis. Besonders beweisend sind die Fälle, in denen beim Patienten die Tätigkeit der verschiedenen Ohrspeicheldrüsen

noch vor der Erkrankung untersucht worden war, sowie jene Fälle, in denen nur die eine der Speicheldrüsen erkrankt war und wir die Sekretion der gesunden und kranken Drüse vergleichen konnten.

2. Dauer und Grad der verminderten Speichelsekretion sind bei jeder Drüse verschieden; am tiefsten, fast bis zum vollständigen Versiegen, sinkt die Speichelsekretion der zuersterkrankten Drüse, weniger aller anderen Drüsen. Die spärlichste Speichelsekretion jeder einzelnen Drüse wird an verschiedenen Tagen beobachtet.

3. Die vor der Krankheit ausgebildeten bedingten Speichelreflexe verschwinden in der zuerst erkrankten Drüse bei epidemischer Parotitis vollkommen. Am Ende der zweiten Woche erscheinen sie wieder und erreichen dann allmählich ihre ursprüngliche Höhe.

4. Die Wiederherstellung der Tätigkeit der erkrankten Gl. parotis erfolgt äußerst langsam und bleibt noch vermindert, nachdem alle klinischen Erscheinungen der Parotitis schon verschwunden sind. In der anderen Gl. parotis kann die Wiederherstellung der Sekretion schneller vorsichgehen.

5. Die Wiederherstellung der normalen Sekretion der erkrankten Gl. Parotis bei Myxödem erfordert doppelt so viel Zeit wie bei normalen Kindern (54 Tage statt 21—27 Tage).

6. Die beträchtliche Verminderung der Sekretion in der primär erkrankten Drüse bildet ein differential-diagnostisches Symptom der epidemischen Parotitis.

7. In einem bestimmten Moment im Verlaufe der Krankheit erfolgt eine Verringerung des Amylasegehaltes des Speichels, die jedoch bald wieder schwindet.

8. Die Schwankungen im Gehalt der anorganischen und der organischen Trockensubstanzen im Speichel überschreiten kaum die normalen Grenzen.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Dir.: Prof. *Bessau*] und dem Vet.-Path. Institut [Dir.: Prof. *Nieberle*] der Universität Leipzig.)

Weitere Ernährungsversuche an jungen Ziegen.

Über den Einfluß der autoklavierten Kuhmilch und der Vitamine B, C und D auf das Wachstum.

Von

Prof. Dr. W. CATEL und Priv.-Doz. Dr. G. PALLASKE.

In früheren Untersuchungen[1]) über den Einfluß arteigener und artfremder Milch in rohem und sterilisiertem Zustande auf das Gedeihen von jungen Ziegen machten wir die Beobachtung, daß bei einem Teil der Tiere eine klinische und blutchemisch nachweisbare, zum Tode führende *Tetanie* auftrat. Da diese *nur* bei Ernährung mit *sterilisierter* (3 Minuten bei 100° C) Milch — häufiger bei Kuh- als der arteigenen Ziegenmilch — entstand, lag die Vermutung nahe, daß dem Kochprozeß eine ursächliche Bedeutung zukommen könne. Dieser Frage in veränderten Versuchsbedingungen nachzugehen, war die eine Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen; die andere bestand in der Prüfung, ob Schädigungen im Gedeihen der Tiere durch langdauerndes und hochgradiges Erhitzen der Nahrung hervorgerufen und dadurch wieder ausgeglichen werden könnten, daß gleichzeitig Vitamine verabfolgt würden.

Wir wählten für unsere Versuche wiederum junge Ziegen. Insgesamt standen uns 19 Tiere zur Verfügung, darunter befanden sich 3 Drillings-, 3 Zwillingspaare und 4 Einzeltiere.

Die Zicklein konnten, wie im Vorjahre, durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. *Richter* in den Stallungen des Leipziger Institutes für Tierzucht und Geburtshilfe untergebracht werden. Die Ställe waren trocken und hell, jedoch fiel das Sonnenlicht nicht direkt ein; der Stallboden wurde aus

[1]) *Catel*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1929. *126*. 38.

früher genannten Gründen nicht mit Torfmull, sondern nur mit einem Holzrost bedeckt. Nur bei gleicher Ernährungsweise wurden mehrere Tiere in einem Stall vereinigt.

Die Zicklein wurden in dem genannten Institut geboren, sie erhielten während der ersten 9—20 Lebenstage nur arteigene Milch, größtenteils tranken sie am Euter der Mutter, nur in einigen Fällen mußte rohe Milch einer anderen Ziege ausschließlich oder als Zufütterung zur Muttermilch durch die Flasche verabfolgt werden. Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme in dieser Ernährungsperiode schwankte bei den einzelnen Zicklein zwischen 125 und 256 g (vgl. Tab. 2). Der eigentliche Ernährungsversuch schloß sich unmittelbar an. Als Grundnahrung wurde allen Tieren *autoklavierte Kuhmilch* verabfolgt. Sie erhielten dreimal täglich die Flasche. Die Größe der Einzelmahlzeit, in Abhängigkeit von der Trinklust der Tiere schwankend, wurde jedesmal genau festgestellt. Um in allen Versuchen, die sich meistens über viele Wochen erstreckten, eine möglichst gleichartige Milch zur Verfügung zu haben, hielten wir eine eigene Kuh, die stets in derselben Weise, mit getrockneten (wieder aufgebrühten) Rübenschnitzeln, mit Kleie, Heu und Wasser ernährt wurde; im Beginn mußte sie zweimal gewechselt werden, erst die dritte genügte allen Anforderungen.

Die Kuhmilch wurde in großen Rundkolben im Autoklaven eine halbe Stunde bei 120° C erhitzt, wobei sie in der Regel eine gelbliche bis bräunliche Farbe annahm; dann kühlte sie mehrere Stunden ab. Da es nicht gelang, die hierbei an ihrer Oberfläche sich bildende Schicht wieder vollständig gleichmäßig in der Milch zu verteilen, verabfolgten wir nach Ablauf der ersten drei Wochen die autoklavierte Milch erst, nachdem die zu 40—46% aus Fett bestehende Oberflächenschicht entfernt worden war (Durchsieben der Milch). Diese Maßnahme hatte zur Folge, daß die verfütterte Milch nur noch 2,8% Fett gegenüber 3,5% der Frischmilch[1]) enthielt; ihr Gehalt an N und Gesamtasche, P und Ca war etwas größer als derjenige der rohen Milch (Tab. 1)[2]). Der Milchzucker betrug in der rohen Milch 4,7%, in der autoklavierten 4,9%[3]).

Es sollen nunmehr zunächst die *Ergebnisse* unserer Versuche, bei deren Durchführung uns wiederum Schwester Alma unermüdlich half, mitgeteilt werden.

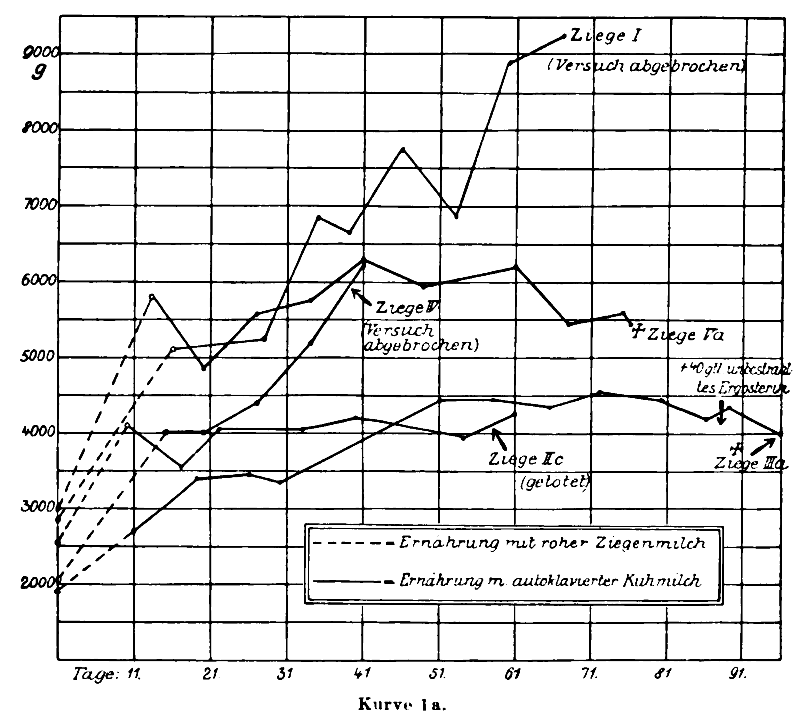
[1]) Durchschnittswerte aus drei Analysen (Stallmilch).

[2]) Durchschnittswerte aus drei Analysen (Stall- und Marktmilch).

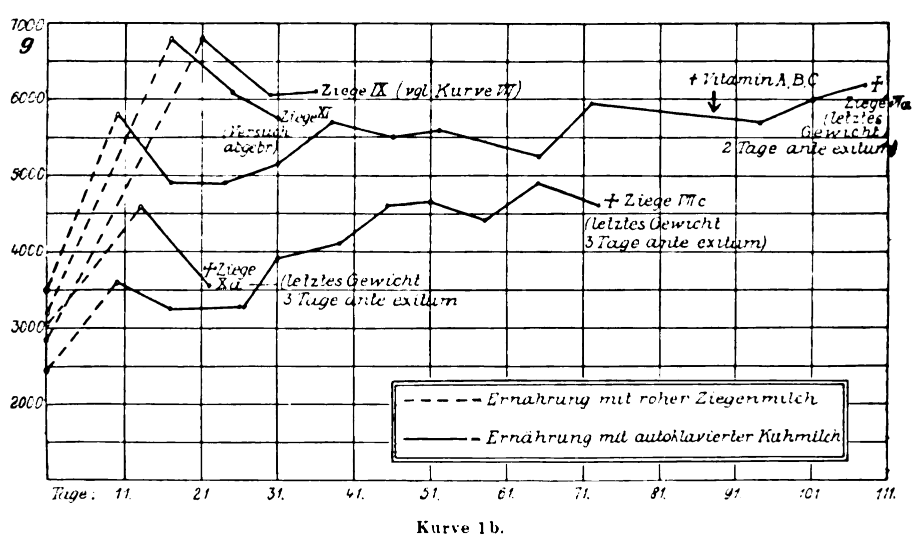
[3]) Einmalige Bestimmung aus Marktmilch.

Tabelle 1.

	N g-%	Gesamt-asche g-%	Cl g-%	P g-%	Ca g-%
Rohe Kuhmilch	0,5	0,73	0,09	0,103	0,106
Autoklavierte Kuhmilch . .	0,52	0,75	0,09	0,107	0,112



Kurve 1a.



Kurve 1b.

1. *Ernährungsversuche mit autoklavierter Kuhmilch.*

Im ganzen wurden 10 Tiere 2—11 Wochen lang ausschließlich mit autoklavierter Kuhmilch ernährt.

Diese Versuche dienten erstens als Kontrolluntersuchungen, um Unterschiede im Gedeihen bei Zufütterung von Vitaminen beurteilen zu können. Die Vitaminzulage erhielt entweder der andere Zwilling (in der überwiegenden Zahl der Versuche) oder bei Einzeltieren dasselbe Zicklein in einem späteren Abschnitt des Ernährungsversuches. Zweitens aber hofften wir durch Verfütterung einer Kuhmilch, die 30 Minuten bei 120° erhitzt war, schneller und gesetzmäßiger als im Vorjahre bei Darreichung von 3 Minuten bei 100° sterilisierter Milch eine manifeste Spasmophilie hervorrufen zu können, wenn unsere Annahme, daß deren Auslösung mit dem Kochprozeß in Zusammenhang stünde, richtig war.

Nahrungsaufnahme: Die autoklavierte Kuhmilch wurde von den meisten Tieren, besonders in den ersten Versuchstagen, sehr schlecht getrunken; später vergrößerte sich zwar die Trinkmenge, blieb jedoch mit einem bei den einzelnen Ziegen zwischen 237 und 900 g schwankenden durchschnittlichen Tagesverbrauch noch immer eine mäßige. Nur bei 2 Tieren (Tab. 2, Nr. 1 und 8), die die autoklavierte Kuhmilch von Anfang an besser nahmen, überschritt der durchschnittliche tägliche Konsum 1000 g.

Wachstum: Entsprechend der schlechten Nahrungsaufnahme gediehen die Zicklein, die bei Ernährung mit roher Ziegenmilch ausnahmslos sehr gut — täglich durchschnittlich 125—256 g — zugenommen hatten (vgl. Kurve 1a und 1b sowie Tab. 2), nicht mehr bzw. nicht mehr befriedigend: bei zwei Zicklein betrug die durchschnittliche Tageszunahme 15 bzw. 16 g, bei einem nur 3 g, bei weiteren 5 Tieren wurden sogar negative Werte erreicht (durchschnittliche tägliche Abnahme 0,5—103 g). Dieser Stillstand im Wachstum fiel besonders beim Vergleich mit anders ernährten und besser gediehenen Zicklein desselben Wurfes auf, auch trat dann die Kleinheit und Magerkeit der mit autoklavierter Milch aufgezogenen Tiere deutlich hervor (vgl. z. B. Kurve 3 u. 4 sowie Abb. 1—3)[1]).

Nur die beiden oben bereits genannten Ziegen, die die Nahrung von vornherein besser tranken, gediehen leidlich gut: sie hatten eine durchschnittliche tägliche Zunahme von 81 bzw.

---

[1]) Die Aufnahmen wurden stets aus 2 m Entfernung gemacht.

90 g gegenüber 150 bzw. 140 g bei Ernährung mit roher Ziegenmilch.

Serumphosphor und *Serumkalzium:* Der Gehalt des Blutserums an Kalzium[1]) und anorganischem Phosphor[2]), meistens in 2—3wöchigem Intervall bestimmt, ließ zwar Schwankungen erkennen (vgl. Tab. 3), aber die im Vorjahr bei Ernährung der Ziegen mit sterilisierter Milch mehrfach bemerkten beträchtlichen Abweichungen von der Norm im Sinne einer Kalziumsenkung und einer Phosphatstauung fehlten völlig. Hiermit steht in Übereinstimmung, daß die damals wiederholt beobachteten Tetaniesymptome (Muskeltremor, Krämpfe, Tachypnoe usw.) in diesem Jahre bei Ernährung mit autoklavierter Kuhmilch nicht ein einziges Mal auftraten.

Mortalität: Ein Tier (vgl. Tab. 2, Nr. 17) starb bereits am 13. Versuchstage an einer Pneumonie. 4 Tiere wurden 63 bis 78 Tage mit autoklavierter Kuhmilch ernährt. Von diesen vier Zicklein wurde das eine (Tab. 2 Nr. 9; Kurve 1a, Ziege 5a) am 63. Versuchstage tot im Stall aufgefunden; das zweite (Tabelle 2 Nr. 15; Kurve 1b Ziege 7c) erhielt vom 65. Versuchstage ab täglich zur Grundnahrung 40 Tropfen unbestrahltes Ergosterin (0,2%ig in Sesamöl gelöst) hinzu; es starb bereits am 67. Versuchstage. Auch dem dritten Zicklein (Tab. 2 Nr. 5; Kurve 1a Ziege 3a) wurde nach 77tägiger Ernährung mit autoklavierter Kuhmilch täglich 40 Tropfen unbestrahltes Ergosterin zugefüttert; es starb am 86. Versuchstage. Das vierte Tier schließlich (Tab. 2 Nr. 11; Kurve 1b Ziege 6a), vom 79. Tage ab mit autoklavierter Kuhmilch unter Zulage von Vitamin B + C + D (siehe später) ernährt, kam am 101. Versuchstage zum Exitus: die Vitaminzulagen konnten den weiteren Verfall des durch die einseitige Ernährung geschädigten Tieres vielleicht noch etwas aufhalten, aber nicht mehr verhindern.

Bei den übrigen 5 Ziegen wurde der Ernährungsversuch nach 14—54tägiger Dauer abgebrochen.

Stuhl: Die normale Stuhlbildung war mitunter gestört. Wir beobachteten das Auftreten von Dyspepsien, die schnell ohne Nahrungsänderung wieder verschwanden. Gelegentlich traten grauweiße bis weiße Entleerungen auf, die teils geformt, teils dyspeptisch waren.

---

[1]) Bestimmung nach *Kramer-Tisdall.*

[2]) Bestimmung nach *Bell-Doisy-Briggs.* Das Blutserum war nicht oder etwas, nur vereinzelt stark hämolytisch (durch * auf Tab. 3 gekennzeichnet).

Lauf. Nr.	Protokoll-Nr.	Geboren	Geburtsgewicht g	*Muttermilch* Tage	Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme g	*Art der Ernährung*	Dauer dieser Ernährung Tage	Durchschnittl. tägliche Gewichtsveränderung g	Durchschnittl. tägliche Trinkmenge g	Bemerkungen
1.	Ziege I ♂	26. 2. 30	2850	15	150	autoklavierte Kuhmilch	54	+ 81	1400	Versuch wurde abgebrochen.
2.	Ziege II a ♀	4. 3. 30	2200	9	172	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + *Vigantol*	2 52	+ 142	1854	20 gtt. des 0,2% Vigantols. Tier wurde getötet.
3.	Ziege II b ♂	4. 3. 30	2450	9	193	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + *B-Vitamin*	2 52	+ 4	762	36 Tage 20 Tropfen B-Vitamin. 16 " 40 " B-Vitamin. Tier wurde getötet.
4.	Ziege II c ♂	4. 3. 30	2550	9	172	autoklavierte Kuhmilch	54	+ 3	646	Tier wurde getötet.
5.	Ziege III a ♀	7. 3. 30	1900	10	—	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + *Provitamin D*	77 9	+ 16	812	40 gtt. 0,2% unbestrahltes Ergosterin. Exitus.
6.	Ziege III b ♂	7. 3. 30	1700	10	—	autoklavierte Kuhmilch + *Vigantol*	72	+ 160	2053	54 Tage 20 gtt. 0,2% Vigantol. 18 " 40 gtt. 0,2% Vigantol. Tier wurde getötet.
7.	Ziege III c ♀	7. 3. 30	2200	10	—	autoklavierte Kuhmilch + *B-Vitamin*	72	+ 161	2139	33 Tage 20 gtt. B-Vitamin. 39 " 40 gtt. B-Vitamin. Tier wurde getötet.
8.	Ziege IV ♂♀	24. 3. 30	2040	14	140	autoklavierte Kuhmilch	30	+ 90	1324	Versuch wurde abgebrochen.
9.	Ziege V a ♂	7. 4. 30	3000	12	233	autoklavierte Kuhmilch	63	— 6	887	Exitus.
10.	Ziege V b ♀	7. 4. 30	2500	12	156	autoklavierte Kuhmilch + *Vigantol*	94	+ 20	903	29 Tage 20 gtt. 0,2% Vigantol. 65 " 40 gtt. 0,2% Vigantol. Tier wurde getötet.

11.	Ziege VIa ♂	10. 4. 30	3500	9	256	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + *B* + *C* + *D*	78 23	— 0,6 + 22	900 1180	40 gtt. B-Vitamin + 50 ccm Zitronensaft + 40 gtt. 0,2% Vigantol. Exitus.
12.	Ziege VIb ♀	10. 4. 30	3150	9	240	autoklavierte Kuhmilch + *B-Vitamin* autoklavierte Kuhmilch + *B* + *D* autoklavierte Kuhmilch + *B* + *C* + *D*	63 15 9	+ 11 — 8 — 26	811 642 696	29 Tage 20 gtt. } B-Vitamin. 34 „ 40 gtt. } 40 gtt. B-Vitamin + 40 gtt. 0,2% Vigantol. 40 gtt. B-Vitamin + 50 ccm Zitronensaft + 40 gtt. 0,2% Vigantol. Exitus.
13.	Ziege VIIa ♂	17. 4. 30	2650	9	158	autoklavierte Kuhmilch + *B-Vitamin*	66	+ 125	2060	22 Tage 20 gtt. } B-Vitamin. 44 „ 40 gtt. } Tier wurde getötet.
14.	Ziege VIIb ♂	17. 4. 30	2150	9	146	autoklavierte Kuhmilch + *Vigantol*	66	+ 86	1266	22 Tage 20 gtt. } 0,2% Vigantol. 44 „ 40 gtt. } Tier wurde getötet.
15.	Ziege VIIc ♀ ♂	17. 4. 30	2420	9	131	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + 40 gtt. *Provitamin D*	64 3	+ 15	795	40 gtt. 0,2% unbestrahltes Ergosterin. Exitus.
16.	Ziege IX ♂	26. 4. 30	2850	20	195	autoklavierte Kuhmilch autoklavierte Kuhmilch + *Zitronensaft*	16 58	— 45 + 12	433 1029	Tier wurde getötet.
17.	Ziege Xa ♂	4. 5. 30	3050	12	125	autoklavierte Kuhmilch	13	— 103	237	Exitus (Pneumonie).
18.	Ziege Xb ♀	4. 5. 30	2150	12	162	autoklavierte Kuhmilch + *Zitronensaft*	74	+ 101	1475	Tier wurde getötet.
19.	Ziege XI ♂	1. 5. 30	3200	16	225	autoklavierte Kuhmilch	14	— 73	470	Versuch wurde abgebrochen.

Tabelle 3.

	Ernährung: Z. = rohe Ziegenmilch, K. = autoklavierte Kuhmilch	Wievielter Lebenstag?	P mg-%	Ca mg-%		*Ernährung:* Z. = rohe Ziegenmilch, K. = autoklavierte Kuhmilch	Wievielter Lebenstag?	P mg-%	Ca mg-%
Ziege I	Z. 15 Tage	13.	12,1	11,6	Ziege IV	Z. 14 Tage	12.	11,0	9,3
	K.	38.	11,2	9,8		K.	26.	8,8	10,3
		52.	10,1	9,5	Ziege Va	Z. 12 Tage	12.	11,2	10,5
		66.	10.1	10,2		K.	33.	9,2	9.0
Ziege IIc	Z. 9 Tage	7.	13,0	10,9			54.	9,7	9.6
	K.	25.	9,7	9,2	Ziege VIa	Z. 9 Tage	9.	9,0*	11,8*
		46.	11,2	8,7		K.	30.	10,7	9,0
		60.	8,4	6,8			51.	10,8	5,8
Ziege IIIa	Z. 9 Tage	8.	11.4	10,4			86.	8,8	8,6
	K.	22.	10,6	9,5	Ziege VIIc	Z. 9 Tage	9.	10,8	9,0
		43.	9,9	7,2		K.	30.	9,9	9.4
		64.	12,8	8,4			72.	12,8	8.8
		79.	10,8*	7.0*	Ziege IX	Z. 20 Tage	1.	11,0	10,0





a) autoklavierte Milch. b) autoklavierte Milch + B-Vitamin. c) autoklavierte Milch + D-Vitamin.

Abb. 1. Drillinge (Ziege IIa—c) (vgl. Kurve II).

Sektion: Eine genaue makroskopisch-anatomische und histologische Untersuchung wurde bei den 5 gestorbenen Zicklein (Tab. 2 Nr. 5, 9, 11, 15 und 17) sowie bei einem der getöteten Tiere (Tab. 2 Nr. 4) durchgeführt. Bei dem Tier Nr. 17 fanden sich herdförmige, katarrhalische Bronchopneumonien, besonders

der linken Lappen, außerdem eine Gaumenspalte. Das gleichartige Sektionsergebnis der übrigen 5 Zicklein kann zusammengefaßt mitgeteilt werden: alle Tiere waren im Wachstum erheblich zurückgeblieben und befanden sich in einem sehr schlechten Ernährungszustand; bei einem wurde subepikardiales Ödem als Ausdruck des chronischen (partiellen) Hungers fest-



a) autoklavierte Milch.



b) autoklavierte Milch + B-Vitamin.



c) autoklavierte Milch + D-Vitamin.
(Angeborene Stellungsanomalie der vorderen Extremitäten.)
Abb. 2. Drillinge (Ziege III a—c), (vgl. Kurve III).

gestellt. In den Magenabteilungen wurde regelmäßig ein mit Haaren durchsetzter Brei gefunden. Wir hatten während der Versuche vielfach bemerkt, daß die Zicklein sich gegenseitig die Haare des Felles abfraßen, was darauf hindeutet, daß die verfütterte Nahrung nicht allen Anforderungen entsprach, z. B. einen Mangel an Vitaminen oder Mineralstoffen aufwies. Zeichen von Rachitis fehlten bei allen Tieren, auch dann, wenn

sich an der Wirbelsäule eine Kyphose entwickelt hatte, was zweimal beobachtet wurde. Nebenniere, Schilddrüse und Thymus waren makroskopisch stets ohne pathologischen Befund, bei histologischer Untersuchung der Schilddrüse wurden in einem Falle (Tab. 2 Nr. 5) eine auffallende Kapillarhyperämie, niemals aber Extravasate in das Parenchym festgestellt (charakteristisch für Tiere, die unter Spasmen zum Exitus kamen).



a) autoklavierte Milch.



b) autoklavierte Milch + B-Vitamin.



c) autoklavierte Milch + D-Vitamin.

Abb. 3. Drillinge (Ziege VII a—c), (vgl. Kurve IV).

Herz und Gefäßsystem waren auch mikroskopisch frei von krankhaften Veränderungen, nur bei dem Tier mit subepikardialem Ödem bestand eine Myodegeneratio cordis. Die histologische Untersuchung der Leber deckte gelegentlich Histiozytenaktivierungen auf.

Ergebnis: Werden junge Ziegen nach kurzfristiger, normales Wachstum hervorrufender Ernährung mit roher Ziegenmilch ausschließlich mit autoklavierter Kuhmilch aufgezogen, so gelingt es nur ausnahmsweise, ein leidlich befriedigendes Gedeihen zu erzielen (bei 2 von 10 Tieren). Meist kommt es schon

nach Tagen zu einem völligen oder fast völligen Gewichtsstillstand. Trinklust und demzufolge Nahrungsaufnahme werden geringer. Mitunter ist die normale Stuhlbildung gestört: man beobachtet schnell vorübergehende Dyspepsien; gelegentlich treten grauweiße bis weiße, teils geformte, teils dünne Entleerungen auf. Die Ca- und P-Werte im Blutserum zeigen zwar Schwankungen, aber keine auf Spasmophilie hindeutenden Veränderungen; auch die entsprechenden klinischen Symptome fehlen. Die kleinen, kümmerlichen Tiere gehen meistens nach etwa 2 bis 4 Monaten infolge von Kachexie zugrunde.

2. Ernährungsversuche mit autoklavierter Kuhmilch + Zulage von Vitamin D.

4 Zicklein (Tab. 2, Nr. 2, 6, 10, 14) wurde von Anfang an außer der autoklavierten Milch Vitamin D in Form von Vigantol verabfolgt. Die Versuchsdauer betrug 52, 72, 94 und 66 Tage. Die Tiere erhielten morgens nüchtern 20 Tropfen des 0,2%igen Vigantols (= 1,6 mg bestrahltes Ergosterin) mit etwas autoklavierter Kuhmilch vermischt aus der Flasche. Bei dem Zicklein Nr. 2 blieb diese Dosis während des ganzen Versuchs unverändert, bei den übrigen wurde sie nach einigen Wochen[1]) auf 40 Tropfen erhöht. Als Kontrolle diente in allen Versuchen ein zweites nur mit autoklavierter Kuhmilch ernährtes Tier desselben Wurfes.

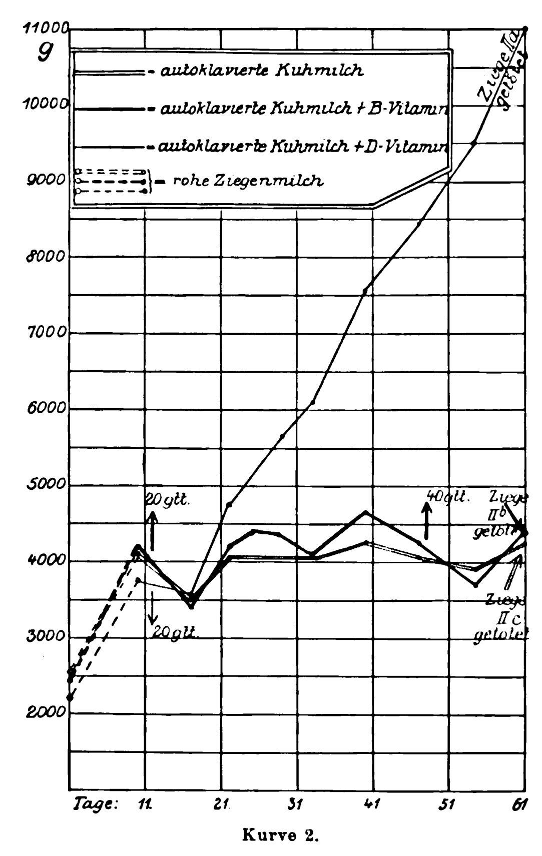
Der Einfluß der Vitamin-D-Zulage auf den Ernährungserfolg geht aus der Tabelle 2 und den Kurven 2—5 hervor.

Es ergab sich zunächst, daß die *Nahrungsaufnahme* bei 3 von den 4 Tieren bedeutend besser war als bei den Zicklein, die ausschließlich mit autoklavierter Kuhmilch aufgezogen wurden. Sie tranken täglich durchschnittlich 1854, 2053 und 1266 g, die Kontrolltiere 646, 812 und 795 g. Nur bei dem vierten Tier Tab. 2 Nr. 10) war die durchschnittliche tägliche Trinkmenge geringer; sie betrug 903 g gegenüber 900 g bei dem Vergleichstier. Einen entsprechenden Antrieb erfuhr das *Wachstum.* Die tägliche Gewichtszunahme betrug im Durchschnitt 142, 160 und 86 g, während die Kontrollen ihr Gewicht täglich durchschnittlich nur um 3,16 und 15 g vermehrten. Diese beträchtliche Verbesserung des Gedeihens durch die Vigantolzulage geht auch aus den Abb. 1—3 deutlich hervor. Bei dem vierten Zicklein, dessen Nahrungsaufnahme nicht befriedigte, war auch die durch-

[1]) Bei Tier Nr. 6 am 55., bei Nr. 10 am 30., bei Nr. 14 am 23. Versuchstage.

schnittliche tägliche Gewichtszunahme mit 20 g ungenügend, wenn auch noch etwas besser als bei dem entsprechenden Kontrolltier, das täglich um 0,6 g abnahm (vgl. Kurve 5).

Die Ca- und P-Werte im Blutserum unterschieden sich nicht wesentlich von denjenigen, die wir bei den mit autoklavierter Kuhmilch ernährten Tieren gefunden haben, insbesondere kam es weder zu einer Hyperkalkämie noch zu einer Phosphatstauung.

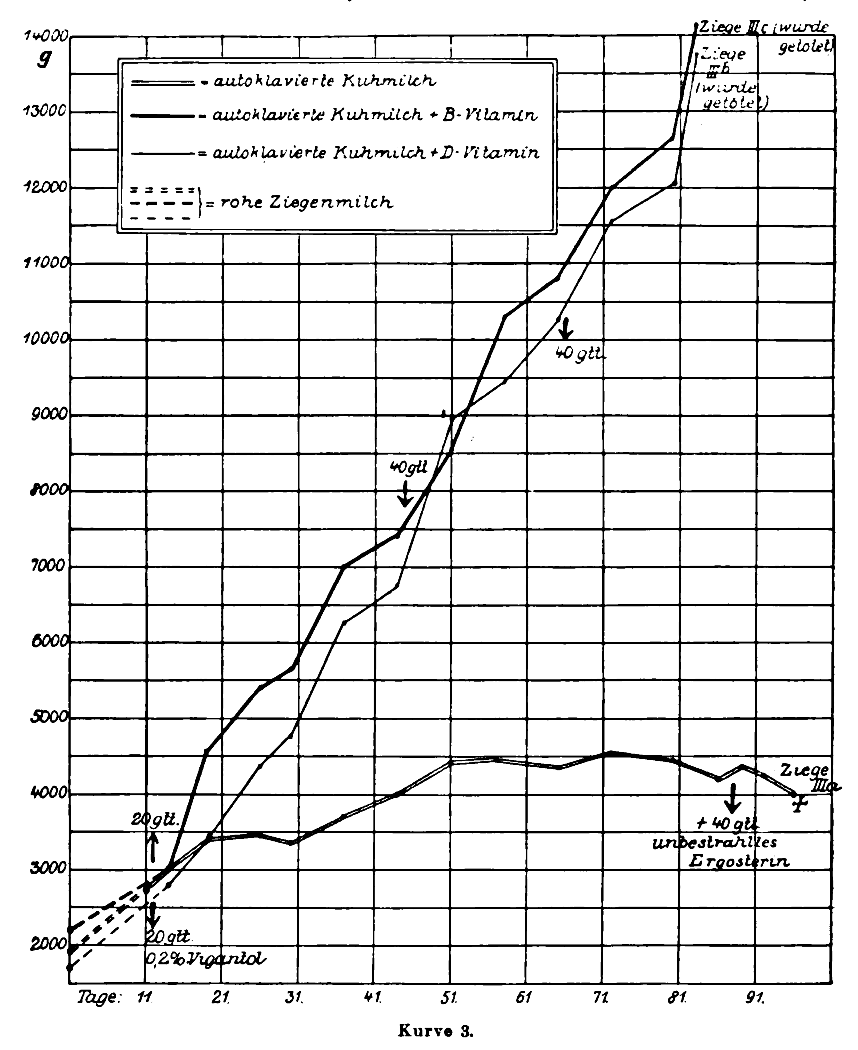


Kurve 2.

Keines der Tiere kam zum Exitus.

Bei Beendigung der Versuche machten die Vigantoltiere einen munteren, durchaus gesunden Eindruck mit Ausnahme des mehrfach erwähnten vierten Zickleins (Tab. 2 Nr. 10). Dasselbe war in den ersten 37 Versuchstagen leidlich gediehen (vgl. Kurve 51), es hatte im Durchschnitt täglich 67 g zugenommen, dann aber trat Gewichtsstillstand und schließlich in den letzten 4 Wochen des Versuches sogar mäßige Gewichtsabnahme auf. Am 62. Versuchstage erkrankte es mit plötzlich auftreten-

der Schwäche besonders in den hinteren Extremitäten derart, daß es sofort wieder zusammenknickte, wenn man versuchte, es aufzurichten. Während des Anfalls wurde zwar die Nahrung verweigert, ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl schien aber nicht vorhanden zu sein; das Tier blickte munter um sich, es



Kurve 3.

bestand keine Polytachypnoe, auch kein Muskelzittern. Am folgenden Tage war die Extremitätenschwäche völlig verschwunden, das Zicklein lief wieder umher. Ganz ähnliche Anfälle traten noch zweimal in Abständen von etwa 8 Tagen auf.

Stuhl: Ähnlich wie bei den Ziegen, die ausschließlich mit autoklavierter Kuhmilch ernährt wurden, beobachteten wir auch

bei den Vigantoltieren mitunter Dyspepsien, die schnell vorübergingen. Die Stühle sahen hierbei gelegentlich fast weiß aus.

Sektion: Die makroskopischen und histologischen Organbefunde der 4 Vigantoltiere sollen etwas ausführlicher mitgeteilt werden, da die Frage, ob Vitaminschädigungen nachweisbar waren, von besonderer Wichtigkeit ist.

Ziege Nr. 2 (Tab. 2): Sehr guter Allgemeinzustand; starkes subkutanes Fettpolster, starke Fettkapseln der Nieren, viel subepikardiales Fett. Fell etwas struppig, Behaarung mäßig dicht, Skelett ohne Verkrümmungen, Knochen hart, auch Kiefer- und Kopfknochen. Gelenke: glatter Knorpel, keine Verdickung der Gelenkenden. Magendarmkanal: in Pansen, Haube und Labmagen zahlreiche Haarballen (Trichobezoare). Im Darm geringer dünnflüssiger, mit Haaren vermischter Inhalt. Schilddrüse, Thymus, Nebennieren, Milz und Leber ohne makroskopischen Befund. Herz, Nieren, Lungen, Gehirn makroskopisch o. B.

Histologische Untersuchungen: Herz: Myokard o. B., insbesondere keine Kalkablagerungen. Brustaorta: keine Verkalkungen, Intima und Media ohne Schädigungen. Jugendliches Gefäß. Bauchaorta: keine Kalkablagerungen, keine Verquellung von elastischen Fasern. Jugendliches Gefäß. Auch im Pansen und Labmagen keine Verkalkungen nachweisbar. Geringe Wucherungen von Adventitiazellen der Gefäße der Muskularis im Labmagen. Niere, Thymus, Schilddrüse, Nebennieren, Lymphknoten, Leber und Lunge o. B. Rippenknorpelansatz: Ossifikation normal, keine Osteophytenbildung.

Ziege Nr. 6 (Tab. 2): Mäßiger Ernährungszustand, jedoch genügend Fett im Mesenterium und in der Nierenkapsel. Skelett: An den vorderen Extremitäten angeborene O-Beinigkeit, Knochen fest, kein Rosenkranz, Gelenke ohne Besonderheiten. Gehirn, Brust- und Bauchorgane, Schilddrüse, Thymus und Nebennieren ohne makroskopischen Befund.

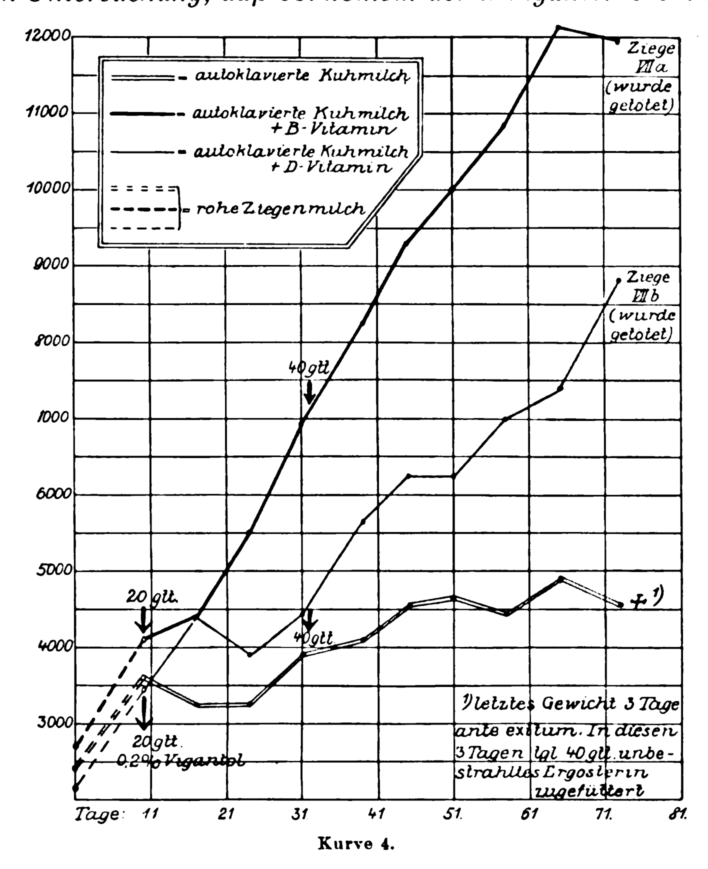
Histologische Untersuchungen: Herz: Weder degenerative Veränderungen am Myokard noch irgendwelche Zellaktivierungen. Keine Kalkniederschläge, keine Nekrosen (vgl. *Schmidtmann*). Aorta: An einer Stelle der Zirkumferenz knotige Hyperplasie der Intima, nirgends Verkalkung. Niere: Keine Kalkzylinder, keine Kalkausscheidung. Ösophagus, Vormägen, Labmagen und Darm ohne Besonderheiten, keine Verkalkungen in der Wand. Leber: Geringe Fettinfiltration, im übrigen o. B. Milz, Schilddrüse, Nebennieren o. B. Die Knochen erscheinen überall reifer: Lamelläre Struktur, Auftreten von Fettmark, Knorpelfugen schmal, osteoblastische Tätigkeit nicht mehr rege (ruhender Knochen).

Ziege Nr. 14 (Tab. 2). Mäßig guter Allgemeinzustand, Skelett o. B. Gelenke o. B. Im Pansen weicher, mit Haaren untermischter Brei und Milchklumpen. Thyreoidea, Thymus, Nebennieren und Milz o. B., in der Leber multiple Parasitenherde nachweisbar. Herz, Nieren und Lungen o. B. Histologische Untersuchungen: Herz, Aorta ascendens und descendens o. B., insbesondere keine Kalkablagerungen. Auch in der Skelettmuskulatur keine Kalkablagerungen. Nieren o. B., keine Kalkzylinder. Schilddrüse, Milz, Lymphknoten, Leber o. B. In den Nebennieren Markhyperämie. Magenabteilungen und Darm o. B.

Ziege Nr. 10 (Tab. 2): Mäßige Abmagerung, Skelett und Gelenke o. B. Herz und Gefäße o. B. Lunge, Leber und Milz o. B. Niere o. B. Nebennieren, Thymus und Schilddrüse o. B.

Histologische Untersuchungen: Herz und Gefäße (besonders Aorta) o. B. Nieren o. B. Vormägen, Labmagen und Darm o. B. Schilddrüse o. B. Leber: Geringe Aktivierung von Adventitiazellen, geringe Fettinfiltration.

Zusammenfassend ergibt sich aus der pathologisch-anatomischen Untersuchung, daß bei keinem der 4 Vigantoltiere Organ-



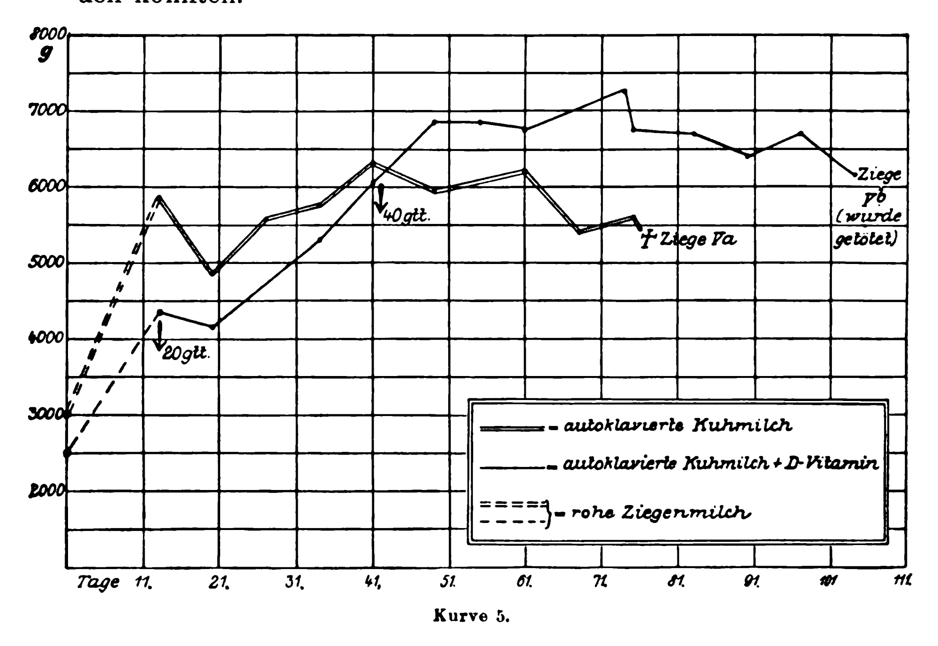
Kurve 4.

veränderungen (insbesondere Verkalkungen) gefunden wurden, die auf einer Schädigung durch das Vitamin D beruhen könnten.

Ergebnis: Es gelingt fast ausnahmslos, durch tägliche Zulage von 20—40 Tropfen 0,2%igen Vigantols (= 1,6—3,2 mg bestrahltes Ergosterin) zur autoklavierten Kuhmilch Nahrungsaufnahme und Wachstum von jungen Ziegen im Vergleich zu den Kontrolltieren desselben Wurfes, nur mit autoklavierter Milch aufgezogen, bedeutend zu verbessern. Auch bei dieser Ernährungsweise treten vorübergehend dyspeptische Entleerungen

auf, deren Farbe gelegentlich fast weiß ist. Der Gehalt des Blutserums an P und Ca erfährt durch die Vigantoldarreichung keine bemerkenswerten Veränderungen. Worauf die oben erwähnten Anfälle von Schwäche in den Extremitäten bei dem einen Zicklein beruhen, muß zunächst dahingestellt bleiben.

Die anatomische Untersuchung ergibt, daß nach 52—94-tägiger Versuchsdauer keine Organ- und Gefäßschädigungen vorhanden sind, die auf die Zufuhr von Vitamin D bezogen werden könnten.



Kurve 5.

3. *Ernährungsversuche mit autoklavierter Kuhmilch + Zulage von Vitamin B.*

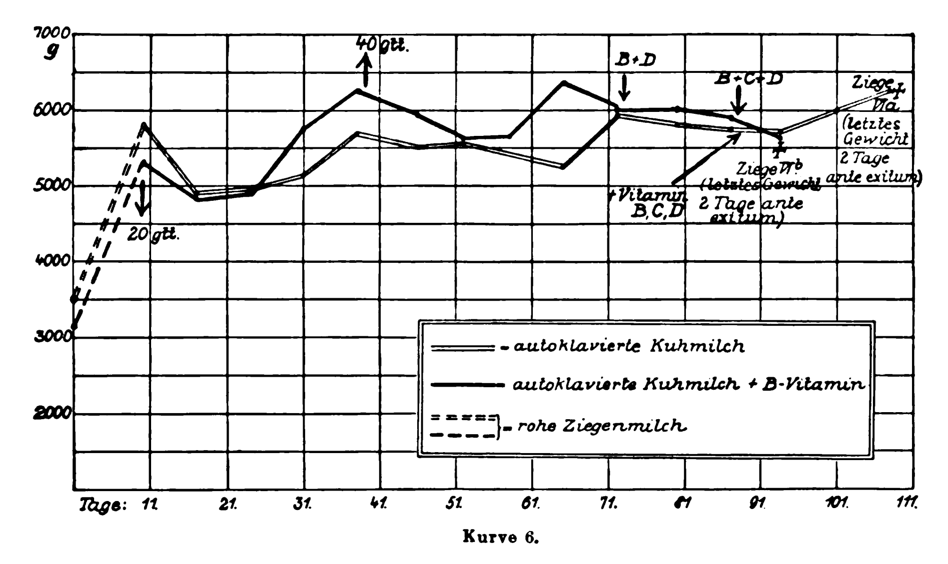
4 Tieren (Tab. 2 Nr. 3, 7, 12, 13) wurde von Anfang an außer der autoklavierten Kuhmilch 20 Tropfen eines Vitamin-B-Präparates in derselben Weise wie das Vigantol verabfolgt. Das Präparat hatte uns die I. G. Farbenindustrie aus frischer Brauereipreßhefe hergestellt, derart, daß 1 ccm desselben 150 bis 160 g frischer Hefe entsprach. Die Versuchsdauer betrug 52, 72, 63 und 66 Tage. Das Tier Nr. 3 erhielt vom 37. Versuchstage ab, Nr. 7 vom 34., Nr. 12 vom 30., Nr. 13 vom 23. Tage ab täglich 40 Tropfen des Vitamin-B-Präparates.

Als Kontrolle wurde in allen Versuchen wieder ein anderes Zicklein desselben Wurfes nur mit autoklavierter Kuhmilch aufgezogen. Dieses war in 3 Versuchen derjenige Drilling, der

schon bei den Vigantoluntersuchungen als Vergleichstier gedient hatte.

Bei dieser Ernährung entwickelten sich 2 Tiere (Tab. 2 Nr. 7 und Nr. 13) ganz ausgezeichnet, die beiden anderen dagegen verhielten sich kaum anders als die zugehörigen Kontrollen.

Die beiden erstgenannten Tiere wurden nach 72- bzw. 66-tägiger Versuchsdauer getötet. Sie hatten während dieser Zeit bei einer durchschnittlichen täglichen Trinkmenge von 2139 bzw. 2060 g im Durchschnitt täglich 161 bzw. 125 g zugenommen. Diesem Gewichtsansatz entsprach ein in jeder Beziehung tadel-



Kurve 6.

loses Gedeihen: die Tiere waren bei Beendigung des Versuches nicht nur viel besser entwickelt als die entsprechenden Kontrollen mit autoklavierter Kuhmilch, sondern übertrafen fast noch die Vigantoltiere desselben Wurfes (vgl. Kurve 3 u. 4, ferner Abb. 2 und 3). Die Kalk- und Phosphorwerte blieben bei dem einen Tier während der ganzen Versuchsdauer fast konstant, bei dem anderen zeigten sie nur unbedeutende Schwankungen. Vorübergehende Dyspepsien mit gelegentlich grauweißen Entleerungen traten auch bei dieser Ernährungsweise auf.

Bei der *Sektion* ergab sich ein befriedigender Nährzustand beider Tiere. Im Pansen derselben wurden wiederum Haarballen gefunden. Keine Skelett- oder Gelenkveränderungen. Die Leber zeigte in beiden Fällen histologisch einzelne herdförmige Wucherungen von Retikuloendothelien, bei dem einen Tier

(Nr. 13) fanden sich außerdem einzelne nekrotische und verkalkte (parasitäre?) Herde und eine mäßige Fettinfiltration. Der Thymus dieses Zickleins wies feinste Blutpunkte auf, die Schilddrüse war hyperämisch, aber frei von Blutungen. An den übrigen Organen keine Besonderheiten.

Die beiden anderen Tiere dieser Versuchsreihe (Tab. 2 Nr. 3 und 12 sowie Kurve 2 und 6) verhielten sich jedoch anders: sie konnten durch Zulage von Vitamin B nicht zum Gedeihen gebracht werden (vgl. auch Abb. 1). Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme betrug bei dem einen Zicklein 11, bei dem anderen sogar nur 4 g, die Trinkmenge im Durchschnitt pro Tag 811 bzw. 762 g. Bei beiden Tieren verminderte sich der Gehalt des Blutserums an Ca und P fortlaufend, wie aus der Tabelle 4 zu erkennen ist. Bei dem einen

Tabelle 4.

	Ernährung: Z. = rohe Ziegenmilch, K. = autoklavierte Kuhmilch	Wievielter Lebenstag?	P mg-%	Ca mg-%
Ziege IIb . . .	Z.	8.	11,9*	10,1*
	K. + Vitamin B . .	26.	10,1	8,7
		33.	12,3	8,5
		47.	8,6	7,8
		61.	9,0	7,7
Ziege VIb . . .	Z.	10.	10,1	11,7
	K. + Vitamin B . .	31.	9,7	9,5
		52.	8,6*	7,8*

Zicklein wurde der Versuch nach 52tägiger Dauer abgebrochen, dem zweiten (Nr. 12) wude nach 63tägiger Versuchsdauer außer Vitamin B noch 40 Tropfen 0,2%iges Vigantol zugegeben. Da auch diese Zulage in 15tägiger Versuchsperiode kein Gedeihen hervorrief, verabfolgten wir vom 79. Versuchstage ab Vitamin B + D + C (täglich 50 ccm Zitronensaft), jedoch ebenfalls ohne Erfolg: das Tier hatte in dieser Periode eine tägliche durchschnittliche Gewichtsabnahme von 26 g, am neunten Tage nahm es keine Nahrung mehr, war sehr matt und kam in der Nacht zum Exitus.

Sektion: Tier Nr. 3: Abmagerung, struppiges, relativ langes, aber lichtes Haar. Skelett und Gelenke ohne makroskopischen Befund, nur geringe vorbiegige Stellung in den Karpalgelenken (bedingt durch angeborene Sehnenverkürzung). Magenabteilungen mit weichem Haarbrei angefüllt, im Darm dünner, mit Haaren untermischter Inhalt. Brust- und Bauchorgane o. B., ebenso Schilddrüse und Gehirn. In der Leber zahlreiche miliare graurötliche Herde. Milz, Nieren, Nebennieren und Testes ohne makroskopischen Befund. Histologische Untersuchung: Herz o. B. Aorta: an einer Stelle der Zirkumferenz eine Intimaverdickung, sonst kein Befund. In der Leber multiple zellig-nekrotische Herde (Histiozytenaktivierung. Die Herde ähneln denen, die bei Typhus des Menschen und sogen. Paratyphus des Kalbes gefunden werden). Knochen: enchondrale Ossifikation normal vor sich gehend, jedoch noch nicht abgeschlossen. Keine Osteophytbildung. Keine übermäßige Osteoidbildung. Niere, Milz, Lymphknoten, Nebenniere und Schilddrüse histologisch o. B.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Tieres Nr. 12 ergab makroskopisch und histologisch keine Besonderheiten; nur in der Leber wurde eine geringe Fettinfiltration und Aktivierung von Adventitiazellen gefunden.

Ergebnis: Wird jungen Ziegen zur autoklavierten Kuhmilch Vitamin B (aus Brauereipreßhefe hergestellt) zugegeben, so gelingt es in einem Teil der Versuche (in 2 von 4 Versuchen), ein tadelloses Wachstum zu erzielen; in einem anderen jedoch genügt die Zulage dieses einen Vitamins nicht, um die Tiere zum Gedeihen zu bringen: sie verhalten sich kaum anders als solche, die nur mit autoklavierter Kuhmilch ernährt werden. Die Kalk- und Phosphorwerte verändern sich bei den gut gedeihenden Tieren während der ganzen Versuchsperiode kaum, bei den nicht gedeihenden Ziegen dagegen sinken sie fortlaufend ab.

4. *Ernährungsversuche mit autoklavierter Kuhmilch + Zulage von Vitamin C.*

Zu diesen Versuchen standen uns nur noch 2 Zicklein zur Verfügung, von denen das eine (Tab. 2 Nr. 16 und Kurve 7) ein Einzeltier war, das andere (Tab. 2 Nr. 18 und Kurve 7) einem Zwilling zugehörte, der bereits am 13. Versuchstage bei Ernährung mit autoklavierter Kuhmilch einer Pneumonie erlag. (Siehe oben.)

Das Einzeltier erhielt nach 20tägiger Ernährung am Euter der Mutter zunächst 16 Tage lang ausschließlich autoklavierte

Milch. In dieser Periode hörte das Wachstum des Zickleins, das bei Ernährung mit Ziegenmilch tadellos gediehen war, vollständig auf. Nunmehr wurde täglich (58 Tage lang) zur Grundnahrung Zitronensaft hinzugegeben, beginnend mit 40 Tropfen, steigend in Abständen von zirka 8—14 Tagen auf 5, 10, 50 und schließlich 100 ccm. Hierbei verbesserte sich die durchschnittliche tägliche *Trinkmenge* von 433 g (bei Ernährung mit autoklavierter Kuhmilch) auf 1029 g; die tägliche *Gewichtszunahme* betrug zwar durchschnittlich 12 g gegenüber 45 g täglicher Abnahme in der Vorperiode ohne Vitamin C, aber ein normales Gedeihen wurde auch durch größere Mengen von Zitronensaft nicht erzielt (Kurve 7). Dem Zwillingstier wurde nach zwölftägiger Ernährung am Euter der Mutter sofort zur autoklavierten Kuhmilch Zitronensaft in der beschriebenen Weise, beginnend mit 20 Tropfen, zugelegt; es entwickelte sich hierbei tadellos, trank täglich durchschnittlich 1475 g und nahm durchschnittlich täglich 101 g zu.

Beide Tiere hatten bei Beendigung der Versuche fast dieselben Werte für P und Ca im Blutserum wie bei der anfänglichen Ernährung mit Muttermilch.

Gelegentlich wurden dyspeptische Entleerungen beobachtet.

Die Zicklein wurden nach 58- bzw. 74tägiger Ernährung mit autoklavierter Kuhmilch + Vitamin C getötet. Die *Sektion* ergab, daß sich Tier Nr. 16 in einem mäßigen, Tier Nr. 18 in einem guten Nährzustand befand, bei diesem war insbesondere auch das subepikardiale Fettgewebe sowie das Nierenfett sehr gut ausgebildet. Im Magen beider Tiere befand sich flüssiger Brei mit Haarballen. Skelett und Gelenke ohne makroskopische Besonderheiten. Brust- und Bauchorgane o. B. Histologisch fielen bei dem Tier Nr. 18 in der Leber neben geringer Fettinfiltration vereinzelte Retikuloendothelwucherungen auf.

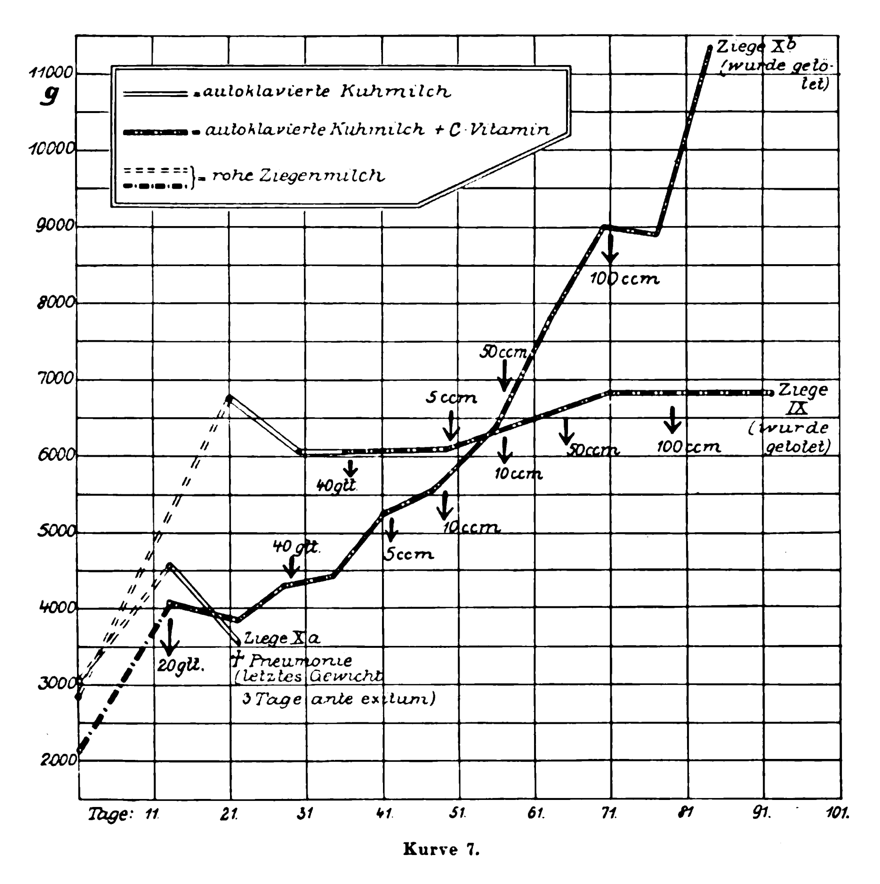
Ergebnis: Es gelang in 2 Versuchen an jungen Ziegen durch Zulage von Zitronensaft zur autoklavierten Kuhmilch bei dem einen Tier ein völlig normales Gedeihen hervorzurufen, bei dem anderen Nahrungsaufnahme und Gedeihen etwas zu verbessern.

5. *Besprechung der Versuchsergebnisse.*

1. Ernährungsversuche ausschließlich mit autoklavierter Milch wurden bisher nur selten im Tierexperiment angestellt. *Usuelli* berichtet, daß die Gewichtszunahme junger Ratten (40 g Anfangsgewicht) merklich verlangsamt ist, wenn sie mit zwei Stunden bei 134° C und 2 Atmosphären Druck im Autoklaven

erhitzter Milch aufgezogen werden; avitaminotische Symptome beobachtete er nicht. Diese Feststellungen stehen mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen in Übereinstimmung.

Zwar konnte in früheren (kurzfristigen) Ernährungsversuchen mit artfremder Milch gezeigt werden, daß junge Ziegen bei Darreichung von sterilisierter Kuhmilch besser an Gewicht zunehmen als bei Verabfolgung von roher. Die jetzigen Versuche



Kurve 7.

zeigen aber, daß tiefgreifende Veränderungen der Kuhmilch, wie sie durch das Autoklavieren derselben hervorgerufen werden, in der Mehrzahl der Fälle doch eine Wachstumsstörung der Tiere zur Folge haben: bereits wenige Tage nach dem Fortlassen der rohen Ziegenmilch trat eine Behinderung des Wachstums deutlich in Erscheinung, die Tiere wurden mehr und mehr kachektisch und gingen schließlich völlig abgezehrt zugrunde.

Worauf ist diese Kachexie zurückzuführen? Tatsache ist, daß einerseits den Tieren ein ausreichendes Nahrungsangebot

zur Verfügung gestellt wurde, andererseits die Nahrungsaufnahme beträchtlich zurückging. Es ist denkbar, daß die autoklavierte Kuhmilch wegen des Geschmacks eine Störung der Appetenz erzeugte, die zu einer exogen bedingten Inanition führen mußte. Jedoch ist diese Deutung unwahrscheinlich. Vielmehr spricht die Tatsache, daß Zulagen geringer „Vitamin"-mengen zur autoklavierten Kost in zahlreichen Versuchen Appetenz und Ansatz der Norm näherten, dafür, daß die Appetitsstörung auf das Fehlen gewisser Stoffe (Katalysatoren?) zurückgeführt werden muß. Es ist demnach auch wahrscheinlich, daß die Kachexie nicht ausschließlich die Folge einer durch die Appetitlosigkeit bedingten exogenen Inanition ist, sondern weitgehend Folge einer endogenen, auf der Basis des gestörten Stoffwechselbetriebes entstandenen. Durch einfache Versuchsanordnungen, deren Durchführung in diesem Jahre geplant ist, hoffen wir entscheiden zu können, wieweit exogene, wieweit endogene Inanition im Spiele sind, eine Frage, die auch für die Stoffwechselpathologie des Säuglings von größter Bedeutung ist (vgl. *Czerny*).

Niemals beobachteten wir als Ausdruck dieser qualitativ unzureichenden Ernährung Erscheinungen von *Möller-Barlow*, Rachitis oder Tetanie.

Insbesondere fiel auf, daß die Fütterung mit autoklavierter Kuhmilch (im Gegensatz zu den Erfahrungen des Vorjahres mit sterilisierter Kuhmilch) nicht ein einziges Mal das Auftreten einer manifesten Spasmophilie zur Folge hatte. Es muß zunächst dahingestellt bleiben, ob dieses Ereignis im Vorjahre ein zufälliges, nicht wieder reproduzierbares war, oder ob gerade der Prozeß des Sterilisierens Veränderungen im Chemismus der Milch hervorrief, der das Manifestwerden einer Tetanie begünstigte.

Wir haben zunächst an Veränderungen im Gehalt der Milch an löslichem (leicht resorbierbarem) Phosphat und Kalzium gedacht. Die quantitative Bestimmung des P und Ca im Ultrafiltrat der rohen, sterilisierten und autoklavierten Kuhvollmilch (stets dasselbe Ausgangsmaterial!) mußte derartige Veränderungen erkennen lassen. *Budde* fand, daß in der Kuhmilch die Menge des ultrafiltrablen Kalkes und Phosphates durch das Kochen deutlich herabgesetzt wird. Dabei ist es gleichgültig, ob die Milch nur kurz aufgekocht wird oder für längere Zeit zum Sieden erhitzt wird. Pasteurisieren, d. h. ½stündiges Erhitzen auf 70° C, bewirkt keine Veränderung. *Budde* arbeitete

mit dem Bakterienfiltrationsapparat der Göttinger Werkstätten, mit dem sie in 24 Stunden 3—4 ccm eiweißfreies Ultrafiltrat gewinnen konnte, und bestimmte Ca nach *de Waard,* P nach *Bell-Doisy-Briggs.*

Da uns daran lag, Ca und P im Ultrafiltrat mit Makromethoden[1]) zu bestimmen, benutzten wir ein nach den Vorschriften von *Ostwald* hergestelltes Kollodiumfilter, mit dem die zur Makroanalyse notwendige Menge von Ultrafiltrat gewonnen werden konnte. In diesem war die Sulfosalizylsäureprobe stets negativ.

Zunächst untersuchten wir den Einfluß des Kochens. Es ergaben sich im Ultrafiltrat genuiner Kuhvollmilch und solcher, die 3 bzw. 5 Minuten gekocht war, für P und Ca fast dieselben Werte (Tabelle 5a).

Tabelle 5a.

Ultrafiltrat von:		P mg-%	Ca mg-%
1. Analyse	roher Kuhvollmilch	35,2	25
	3 Minuten gekochter Kuhvollmilch .	39,0	28,2
2. Analyse	roher Kuhvollmilch	39,3	21,4
	5 Minuten gekochter Kuhvollmilch (Rückflußkühler)	39,6	21,8

In zwei weiteren Analysen (vgl. Tabelle 5b) wurde P und Ca im Ultrafiltrat der rohen, 5 Minuten bei 100° sterilisierten und 30 Minuten bei 120° autoklavierten Kuhvollmilch quantitativ bestimmt. Es ergab sich, daß in beiden Fällen nur bei der sterilisierten Kuhmilch die Werte für P und Ca abgesunken waren. Da jedoch der Quotient $\frac{P}{Ca}$ in allen Analysen fast konstant blieb, so dürfte das Auftreten bzw. das Ausbleiben der Tetanie kaum auf Veränderungen der Löslichkeit von Ca- oder P-Verbindungen durch Sterilisieren oder Autoklavieren der Kuhmilch beruhen.

In anderer Richtung aber können wir aus den Ergebnissen unserer diesjährigen Ernährungsversuche mit autoklavierter Kuhmilch noch etwas für die Genese der Ziegentetanie wenigstens mutmaßen:

[1]) Vergleichende Bestimmungen von Ca und P im Ultrafiltrat von Frauen- und Kuhmilch mit Mikromethoden (*Kramer Tisdall* bzw. *Bell-Doisy-Briggs*) und Makromethoden (Ammoniumoxalatfällung, Titration mit $KMnO_4$-Lsg. bzw. alkalimetrische Bestimmung der P nach *Neumann*) ergaben keine übereinstimmenden Werte. Diese Untersuchungen werden noch fortgesetzt.

Tabelle 5b.

	Ultrafiltrat von:	P mg-%	Ca mg-%	P / Ca
1. Analyse	roher Kuhvollmilch	32,8	22,2	1,5
	3 Minuten bei 100° C sterilisierter Kuhvollmilch	29,0	20,2	1,4
	30 Minuten bei 120° C autoklavierter Kuhvollmilch	32,6	21,8	1,5
2. Analyse	roher Kuhvollmilch	29,3	16,7	1,75
	3 Minuten bei 100° C sterilisierter Kuhvollmilch	24,4	15,9	1,5
	30 Minuten bei 120° C autoklavierter Kuhvollmilch	33,0	23,8	1,4

Ähnlich, wie wir vom Säugling wissen, daß er im allgemeinen nur dann rachitisch wird, wenn er wächst, könnte vielleicht bei Ziegen für das Auftreten einer Tetanie *eine* notwendige Voraussetzung sein, daß das Wachstum nicht oder nicht wesentlich gestört ist. Die autoklavierte Kuhmilch hemmt jedoch, wie wir gesehen haben, fast immer das Wachstum, während die sterilisierte Kuhmilch dasselbe (im kurzfristigen Ernährungsversuch) sogar stärker anregt als die rohe Kuhmilch. So dürfen wir vielleicht folgern: stärkeres Erhitzen der Kuhmilch bewirkt im Ziegenversuch eine Spasmophilietendenz, deren letzte Gründe nicht geklärt sind; eine Manifestation der Spasmophilie tritt aber nur bei sterilisierter, nicht bei autoklavierter Kuhmilch deshalb ein, weil bei der ersteren die zweite Spasmophilievoraussetzung, das Wachstum, erhalten (bzw. sogar gesteigert), bei der letzteren aber unterdrückt ist. Weitere Versuche in dieser Richtung sind in Aussicht genommen. —

Die Lebensdauer der mit autoklavierter Kuhmilch aufgezogenen Zicklein war in der Regel eine begrenzte. Die kümmerlichen kleinen Tiere kamen meistens bereits nach etwa 2 bis 4 Monaten infolge von Kachexie zum Exitus[1]).

In diesem Zusammenhang seien früher durchgeführte Versuche erwähnt, in denen es gelang, zwei Zicklein bei ausschließ-

[1]) 2 Zicklein (Tab. 2, Nr. 5 und 15) wurde vom 65. bzw. 78. Versuchstage an 40 gtt. 0,2 %iges *unbestrahltes* Ergosterin zugelegt. Die Tiere waren jedoch bereits durch die langdauernde Ernährung mit autoklavierter Milch geschädigt und starben wenige Tage später. Ob überhaupt eine Beeinflussung des Gedeihens durch das Provitamin D möglich ist, erscheint zweifelhaft, da das unbestrahlte Ergosterin nach den Untersuchungen von *Schönheimer* und *v. Behring* gar nicht oder ganz außerordentlich schwer resorbiert wird. *Goebel* fand allerdings unbestrahltes Ergosterin nur dann ohne Einfluß auf das Wachstum, wenn die Versuchstiere im Dunkeln gehalten wurden.

licher Ernährung mit 3 Minuten *sterilisierter* Kuhmilch bedeutend länger am Leben zu erhalten als die mit *autoklavierter* Kuhmilch aufgezogenen Tiere in den vorliegenden Versuchen:

Das eine dieser Tiere, vom 51. Lebenstage an mit sterilisierter Milch aufgezogen, starb erst nach 6½ Monaten. Die Sektion des abgemagerten Tieres ergab das Bild des *Hungerödems:* Schwund des Unterhautfettgewebes, des subepikardialen Fettgewebes, des subperitonealen Fettes, fast völliger Schwund des Nierenfettes, das sich erfahrungsgemäß sehr lange hält. An Stelle des subepikardialen Fettgewebes auffällige Ödembildung, auch das Bindegewebe um Ösophagus und Trachea stark ödematös. Allgemeine Anämie. In den Nieren Untergang einzelner Glomeruli. Stellenweise Wucherungen von Gallengangskapillaren in der Leber. Schilddrüse, Nebennieren o. B. Epithelkörperchen zeigen starke Hyperämie. Skelett und Gelenke ohne Besonderheiten.

Bei dem zweiten Zicklein, vom 41. Lebenstage an ausschließlich mit sterilisierter Kuhmilch aufgezogen, wurde der Versuch nach 7 Monaten abgebrochen. Bei beiden Tieren entwickelte sich unter der einseitigen Ernährung allmählich eine auffallende Hypokalkämie (Senkung des Serumkalziums auf zirka 5 mg%) und eine mäßige Hyperphosphatämie (13,6 bzw. 16,1 mg%). Spasmophile Symptome wurden nicht beobachtet. —

2. Wurde den Zicklein außer der autoklavierten Milch ein *Vitamin* verabfolgt, so glückte es zwar nicht gesetzmäßig, aber doch in vielen Fällen, das Wachstum in Gang zu bringen. Diese Fähigkeit war keineswegs nur dem Vitamin B eigen, das neuerdings in 3 Komponenten, den antineuritischen Faktor, den Pellagra- und einen spezifischen Wachstumsfaktor aufgespalten wird (vgl. *Remy*); auch C- und D-Vitamin vermochten das Gedeihen der Tiere anzuregen bzw. zu verbessern.

Diese Beobachtungen unterstützen die Auffassung, daß *alle Vitamine* (auch vom Karotin ist dies bekannt) *neben ihrer spezifischen Wirkung gleichzeitig eine mittelbare auf das Wachstum entfalten können.* Da bisher im Tierversuch nicht überzeugend gezeigt werden konnte, daß es möglich ist, elektiv das Wachstum zu verhindern, die Tiere im übrigen aber am Leben und in tadelloser Verfassung zu erhalten *(Stepp)*, so besteht vorläufig kein zwingender Grund zur Annahme eines spezifischen Wachstumsvitamins. *Goebel* und *Seel* machten an Ratten, die normal oder mit McCollum 3143 ernährt wurden,

ebenfalls die Beobachtung, daß bestrahltes Ergosterin das Wachstum zu fördern vermag.

Zur Entscheidung der Frage, ob bei den Zicklein die Ernährungsresultate durch Zulage von zwei oder mehr Vitaminen noch verbessert werden können oder ob bestimmte Kombinationen besonders günstige Wirkungen entfalten, bedarf es weiterer Versuche. Daß bei 2 Tieren (Tab. 2 Nr. 11 und 12) die Zulage von Vitamin B + C + D am 79. bzw. 64. Tage der Ernährung mit autoklavierter Milch zu keinem Erfolg mehr führte, dürfte darauf beruhen, daß die durch die insuffiziente Nahrung bedingte Störung nicht mehr reparabel war.

3. Besondere Aufmerksamkeit widmeten wir schließlich der Frage, ob die Darreichung von Vigantol irgendwelche Schädigungen zur Folge hatte. *Schmidtmann* fand die überraschende Tatsache, daß die Verabfolgung von 8 Tropfen des standardisierten (0,2%igen) Vigantols (tgl. 1 gtt) bereits zu einer tödlichen Erkrankung sowohl junger wie alter Katzen führen kann. Starben die Tiere schon am 8. Versuchstage, so deckte die Sektion Veränderungen am Herzmuskel (Quellung einzelner Muskelfasern, kleine Nekrosen der Muskulatur, stärkste reaktive histiozytäre Wucherungen), in der Magen- und Darmwand und an den Gefäßwänden (leichte, herdförmige Auflockerung der Gewebestruktur, geringe Infiltration der Adventitia) auf. Starben die Tiere erst 8 Tage nach dem Aussetzen des Vigantols, so fand die Autorin die ersten Kalkablagerungen. Auf Veranlassung von *Schmidtmann* stellte später *Alice Schiff* Versuche an Katzen und Kaninchen an, die sich mit der Frage nach Art und Ausbreitung der Vigantolgefäßschäden beschäftigen. Die Katzen erhielten 2—4 mg pro die, im ganzen 24—222 mg, die Kaninchen täglich 0,4—4 mg, im ganzen 25—214 mg bestrahltes Ergosterin. Die Sektion ergab bei allen Tieren schwere Arterienveränderungen. Stets war die Aorta befallen, sie war starrwandig; histologisch fanden sich herdförmige oder bandartige Verkalkungsvorgänge.

In unseren Versuchen erhielten 4 Ziegen täglich je 20 bis 40 Tropfen des standardisierten Vigantols (= 1,6—3,2 mg bestrahltes Ergosterin), d. h. etwa das Doppelte bis Vierfache derjenigen Dosis, die nach eigenen Untersuchungen[1]) die menschliche Rachitis zu heilen vermag. Das Vigantol wurde 52 bis 94 Tage lang verabfolgt, die Größe der Gesamtgabe entsprach

[1]) *Catel*, Mtsschr. f. Kinderh. 1929. 45. 97.

mit 83, 144, 176 und 254 mg etwa derjenigen, die in den Untersuchungen von *Schiff* angegeben wird.

Sichere klinische Symptome einer Vigantolschädigung konnten in keinem Falle nachgewiesen werden[1]). Die Sektion ergab bei keinem Tier eine Verkalkung der Gefäßwand; auch die feineren Veränderungen, wie sie von *Schmidtmann* und *Schiff* beschrieben werden (Quellung von elastischen Fasern und von Muskelfasern, Nekrosen usw.) ließen sich bei der histologischen Untersuchung nicht nachweisen. Die bereits von *Kreitmair* und *Moll* erhobenen Feststellungen, daß ein erheblicher Unterschied in der Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten[2]) gegenüber bestrahltem Ergosterin besteht, erfahren durch unsere Beobachtungen an Ziegen eine weitere Bestätigung[3]). Sie stehen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Schieblich*, der ausgewachsenen Ratten (die nach *Schmidtmanns* Untersuchungen gegen hohe Dosen bestrahlten Ergosterins empfindlicher sind als junge, wachsende Tiere) pro Tag und Kopf das 5000fache der Vigantolschutzdosis mittels Magensonde verabfolgte. Die Zahl der pro Ratte verabreichten Dosen betrug 25. Das Verhalten der Tiere war während der Versuchsperiode durchaus gleichmäßig; sie zeigten guten Appetit, das Körpergewicht hielt sich, von kleinen Schwankungen abgesehen, auf gleicher Höhe. Bei der histologischen Untersuchung von Niere und Aorta wurden vollkommen normale Verhältnisse angetroffen, insbesondere fehlten Verkalkungen bei allen Ratten völlig.

Auf Grund der bisher vorliegenden Beobachtungen mit bestrahltem Ergosterin ist eine Verallgemeinerung der tierexperimentellen Resultate, insbesondere auch eine Übertragung derselben auf den Menschen, nicht möglich.

Zusammenfassung.

1. Werden junge Ziegen nach kurzfristiger, normales Wachstum hervorrufender Ernährung mit roher Ziegenmilch ausschließlich mit autoklavierter Kuhmilch aufgezogen, so gelingt es nur ausnahmsweise, noch ein leidlich befriedigendes Ge-

[1]) Wie die mehrfach auftretenden Anfälle von Schwäche in den Extremitäten bei dem einen Zicklein (s. S. 324) zu erklären sind, muß zunächst dahingestellt bleiben.

[2]) Untersuchungen an Ratten und Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Hühnern und Kaltblütlern *(Axolotl)*.

[3]) Die Frage eines Vigantol-Spätschadens bei Ziegen soll in besonderen Versuchen studiert werden.

deihen zu erzielen (bei 2 von 10 Tieren). Meist kommt es schon nach Tagen zu einem völligen oder fast völligen Gewichtsstillstand. Trinklust und demzufolge Nahrungsaufnahme werden geringer. Die Ca- und P-Werte im Blutserum zeigen zwar Schwankungen, aber keine auf Spasmophilie hindeutende Veränderungen; auch die entsprechenden klinischen Symptome fehlen. Die kleinen, kümmerlichen Tiere gehen in der Regel nach etwa 2—4 Monaten infolge von Kachexie zugrunde.

2. Durch tägliche Zulage von 20—40 Tropfen 0,2%igen Vigantols zur autoklavierten Kuhmilch gelingt es fast ausnahmslos, Nahrungsaufnahme und Wachstum von jungen Ziegen im Vergleich zu den Kontrolltieren desselben Wurfes bedeutend zu verbessern (4 Versuche).

3. Wird den Ziegen zur autoklavierten Kuhmilch Vitamin B (aus Brauereipreßhefe hergestellt) zugegeben, so gelingt es in einem Teil der Versuche (in 2 von 4 Versuchen), ein tadelloses Wachstum zu erzielen; in einem anderen jedoch genügt die Zulage dieses einen Vitamins nicht; die Tiere verhalten sich kaum anders als solche, die nur mit autoklavierter Kuhmilch ernährt werden.

4. In 2 Versuchen an jungen Ziegen war es möglich, durch Zulage von Zitronensaft zur autoklavierten Kuhmilch bei dem einen Tier ein völlig normales Gedeihen hervorzurufen, bei dem anderen Nahrungsaufnahme und Gedeihen etwas zu verbessern.

5. Die Vitamine entfalten neben ihrer spezifischen Wirkung gleichzeitig eine mittelbare auf das Wachstum; ein zwingender Grund zur Annahme eines spezifischen Wachstumsvitamins ist bisher nicht vorhanden.

6. Bei den Vigantoltieren ergab die makroskopische und histologische Untersuchung in keinem Falle Veränderungen am Gefäßsystem und an den Organen, die auf eine Schädigung durch das bestrahlte Ergosterin hindeuten.

Literaturverzeichnis.

Budde, Ztschr. f. Kindhlk. *50*. 1930. 482. — *Czerny*, Über die Bedeutung der Inanition bei Ernährungsstörungen der Säuglinge. Halle a. S. 1911. C. Marhold. — *Goebel*, Comptes rendus de la Soc. de Biologie. *100*. 1929. 1155. — *Kreitmair* und *Moll*, Münch. med. Wschr. 1928. 637. — *Remy*, Arch. d. Pharm. *268*. 1930. 299. — *Schieblich*, Klin. Wschr. 1930. S. 890. — *Schiff*. Virch. Arch. *278*. 1930. 62. — *Schmidtmann*, Virch. Arch. *275*. 1930. 408. — *Schönheimer* und *v. Behring*, Klin. Wschr. 1930. S. 1308. — *Seel, Naunyn-Schmiedeberg*, Arch. *140*. 1929. 194. — *Stepp*, in Stepp-György, Avitaminosen. Berlin 1927. — *Usuelli*, ref. Ber. ges. Physiol. *37*. 1926. 323.

V.

(Aus dem Städtischen Mütter- und Säuglingsheim [Keetmanstiftung] Duisburg-Hamborn [Leitender Chefarzt: Prof. Dr. *E. Thomas*].)

Ein Fall von isolierter spontaner Lävulosurie im Kleinkindesalter.

Von

Dr. ANNEDORE FISCHER.

Die isolierte spontane Lävulosurie ist eine außerordentlich seltene Stoffwechselanomalie, von der bisher bei kritischer Durchsicht der Fälle etwa 15 einwandfreie beschrieben sind, nämlich die von *Seegen-Mauthner-Külz,* von *Adler, Moraczewski, Schlesinger, Lepine-Boulud, Neubauer, Barrenscheen, Snapper - Grünbaum - van Creveld, Steinberg - Elbert* (3 Fälle) und *Anschel.* Die genannten Autoren haben nicht nur die bekannten chemischen Reaktionen von *Seliwanoff* und *Jolles* und eventuell noch die Gärung + Linksdrehung bei ihren Fällen festgestellt, wie die Berichterstatter über frühere Fälle, die wir heute nicht mehr als sicher betrachten können, sondern sie haben aus dem Urin das Methylfruktosazon hergestellt, oder sie haben die Methode von *Kruisher* angewandt, bei der im Urin die Ketose Fruktose durch Zerstörung der eventuell vorhandenen Aldosen mit Jod in alkalischer Lösung isoliert wird. Die Anwendung einer dieser zwei Methoden müssen wir heute fordern, wenn die reduzierende linksdrehende Substanz einwandfrei als Lävulose identifiziert sein soll.

Die oben genannten Fälle betreffen sämtlich Erwachsene, der jüngste unter ihnen ist der von *Schlesinger* (Mädchen von 15 Jahren). Aus diesem Grunde scheint es berechtigt, wenn im folgenden über einen weiteren Fall von spontaner Lävulosurie berichtet wird, der im Gegensatz dazu ein sehr junges Kind betrifft.

Unsere Patientin Irmgard O., geb. 22. 11. 1927, kam erstmalig am 15. 4. 1929 in unsere Beobachtung.

Aus der Anamnese: keine diathetische Belastung. Mutter gesund; Vater offene Tbc. pulm.; 1. Kind, 6 Jahre, Spondylitis

tbc.; 2. Kind, 3 Jahre, gesund; 3. Kind Patient. Geburt rechtzeitig, normal, 2 Monate gestillt. Im Alter von 3 Monaten stellte eine Kinderärztin einen Lungenbefund fest. Mit 8 Monaten eine Gelenkentzündung an der rechten Hand, mit 9 Monaten eine linksseitige tuberkulöse Hüftgelenkentzündung, lag deshalb bis zur Verlegung zu uns in einem hiesigen Krankenhaus.

Bei der Aufnahme war das Kind 17 Monate alt. Es bestand ein Infiltrat im rechten Unterlappen, eine Anschwellung und Kontraktur im rechten Ellenbogen- und Handgelenk und Verkürzung und Adduktion des linken Beines. Die weitere Untersuchung ergab, das es sich um tuberkulöse Knochen- und Gelenkprozesse handelt. Die Milz war eben zu tasten, die Leber nicht vergrößert, Reflexe normal, geistige Entwicklung unter Berücksichtigung des langen Krankenlagers dem Alter entsprechend. Wir fanden damals im Urin eine stark positive Trommer- und Nylanderreaktion. Polarisation war mehrfach negativ, einmal 0,9% der Traubenzuckerskala links. Gärung negativ. Die im Anschluß daran vorgenommenen Untersuchungen fielen widerspruchsvoll aus, doch vermuteten wir damals schon, daß es sich um Fruktose handelte.

Das Kind lag dann längere Zeit auf der chirurgischen Abteilung des hiesigen Diakonenkrankenhauses und kam erst im Dezember 1929 kurze Zeit wieder zu uns. Damals war die Trommersche Probe negativ, das Kind im übrigen sehr elend, so daß Versuche mit ihm nicht gemacht werden konnten.

Erst bei seiner dritten Aufnahme im Mai 1930, wo das Kind also 2½ Jahre alt war, konnten wir der früher beobachteten, jetzt wieder festzustellenden Ausscheidung reduzierender Substanzen näher nachgehen. Das Allgemeinbefinden des Kindes war in dieser Zeit nicht ungünstig, die Temperaturen etwas erhöht, der Appetit gering.

Es war jetzt einigermaßen möglich, wenn auch bei dem Hüftgipsverband sehr schwierig, den Urin quantitativ aufzufangen. Fortlaufend wurde seitdem täglich die Reduktion, die Lävulosereaktionen, die Polarisation und die Gärung geprüft, außerdem die zugeführte Nahrung registriert.

Als Lävulosereaktionen stellen wir nebeneinander die von *Jolles* und die von *Seliwanoff* an, letztere unter den von *Adler* angegebenen Kautelen. Von den quantitativen Untersuchungen wird die Polarisation zuerst bestimmt, weil sie am leichtesten einer unbewußten subjektiven Beeinflussung unterliegen könnte, sodann wird nach *Fehling* titriert in der von *Sahli* angegebenen

Weise und zum Schluß verglichen mit der Ablesung am Lohnsteinschen Sacharometer, neben dem zur Kontrolle stets eine Probe mit Hefe + Wasser und Hefe + Zuckerlösung angesetzt wird.

Es läßt sich nun nach unserem Protokoll über 150 Beobachtungstage sagen: Bei der gewöhnlichen für Kinder dieses Alters gebräuchlichen Kost sind die Proben auf Lävulose und die Reduktionsprobe stets positiv, abgesehen von einzelnen Nachtportionen. Die Polarisation, die immer, von bestimmten Versuchen abgesehen, am 24-Stunden-Urin geprüft wird, zeigt fast immer eine Linksdrehung, nie Rechtsdrehung, manchmal besteht keine ablesbare Drehung. Der vorher linksdrehende Urin dreht nach der Vergärung niemals mehr. An reichlich der Hälfte aller Tage stimmen die Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen gut überein, an den übrigen Tagen bleibt die Drehung hinter den stets gut übereinstimmenden Resultaten von Titration und Gärung zurück. Vielleicht darf man hier einen Mangel der Methode annehmen: es handelte sich im Höchstfall um Zuckerwerte von 0,6% nach *Lohnstein,* die im Polarisationsapparat gelegentlich nicht gefunden wurden. Wir benutzten das kleine Taschenpolarimeter von Professor *Harnack,* das vielleicht für diese Zwecke nicht die genügende Genauigkeit besitzt. Sonst müßten wir zugeben, daß hin und wieder auch rechtsdrehender Zucker in Spuren zur Ausscheidung kommen würde. An den Tagen, wo wir die Lävulose nach *Kruisher* bestimmten, war die Übereinstimmung mit Polarisation, Gärung und Titration recht gut.

Verweigerte das oft sehr appetitlose Kind die Aufnahme des gewöhnlich gereichten Obstes oder ließen wir zu Versuchszwecken alle fruchtzuckerhaltigen Bestandteile der Nahrung fort, dann zeigte der Urin weder Reduktion noch Gärung noch Polarisation, und die Lävuloseproben fielen entsprechend negativ aus. Auf 100 g Birnen, entsprechend etwa 8 g Gesamtzucker, trat bereits eine deutliche Lävulosurie auf. Bei einer Kost mit durchschnittlich 100 g Obst und 100—200 g Kohlehydrat insgesamt beobachteten wir Lävuloseausscheidungen zwischen 0,2 und 4,6 g. Wie schon oben gesagt, blieb die Lävulosurie nach Darreichung von Obst nie aus.

Wir haben wiederholt Blutzuckerbestimmungen ausgeführt, der Blutzucker war stets normal.

An dem Kind wurden nun verschiedene Untersuchungen vorgenommen. Um einen latenten Diabetes auszuschließen,

wurde zunächst mit Traubenzucker belastet. Das Kind mit einem mutmaßlichen Gewicht von 11 kg vertrug 50 und selbst 60 g Traubenzucker ohne Glykosurie. Der Blutzucker erreichte nach 3 Stunden wieder den normalen Wert.

Tabelle I.

Zeit	Blutzucker mg	Trommer	Seliwanoff	Jolles	Polarisation %	Titration %	Gärung %
6	—	+	+	0	—	—	0,1
8	54	—	—	—	—	—	—
8,45	60 g Dextrose			—	—	—	—
9,30	97	0	0	0	—	—	—
10,30	65	0	nicht weiter untersucht, da zu wenig				—
11,30	—	0	0	0	—	—	—
12—18	—	+	++	+	—	—	—
18—24	—	0	+	+	— 1,5	1,23	1,2
24—6	—	+	++	+	— 1,7	—	—

Das Kind bekam nach 12 Uhr Obst.

In einem zweiten Versuch wurde mit Lävulose belastet und die Lävuloseausscheidung durch den Urin, die Kurve des Gesamtblutzuckers und die Kurve der Blutlävulose, bestimmt nach dem kolorimetrischen Verfahren von *van Creveld*, festgestellt. Zunächst stellten wir den geplanten Versuch bei zwei anderen, etwa gleichschweren Kindern an. Wir gaben 3,5 g Lävulose pro Kilogramm Körpergewicht, eine Menge, die der entspricht, welche *Oppel* bei Kaninchen angewandt hat, auf die wir kamen, weil über die Lävulosetoleranz des Kindes noch wenig bekannt ist.

Wir geben nachstehend den Versuch bei dem einen Kontrollkind Valentin D. wieder.

Tabelle II.

Zeit	Blutzucker mg	Blutlävulose mg	Trommer	Seliwanoff	Jolles	Polarisation
8,00	69	0	—	—	—	—
8,45	42 g Lävulose			—	—	—
9,45	94	10	0	0	0	0
10,45	76	0	0	0	0	0
11,45	71	0	0	0	0	0
12,45	60	0	0	0	0	0

Das andere Kind hatte einen Anstieg der Blutlävulose auf 12 mg-%, sonst hat es keine erwähnenswerten Abweichungen. Diese Lävulosämie nach Fütterung von Lävulose entspricht dem.

was von *van Creveld* und *Ladenius* an gesunden Erwachsenen gefunden wurden. Lebergesunde hatten nach ihren Feststellungen maximal 14 mg-% Lävulose im Blut nach allerdings relativ geringerer Belastung, nämlich 60 g nüchtern.

Wesentlich anders verhielt sich nun unsere Patientin, wie die nachstehende Tabelle darstellt. Wenn man in dieser Tabelle von dem Gesamtblutzucker jeweils die Blutlävulose abzieht, zeigt sich, daß die Blutdextrose ziemlich konstant bleibt, wie übrigens bei den Kontrollkindern auch.

Tabelle III.

Zeit	Blutzucker mg-%	Blut-lävulose mg-%	Mithin Blutdextrose mg-%
8,00	67	0	67
9,30	45 gr Lävulose		—
10,30	124	64	60
11,30	121	—	—
12,30	114	44	70
13,30	65	nicht bestimmt	—

Das Auffangen des zugehörigen Urins gelang uns an diesem Tage nicht, weil das Kind von den wiederholten Blutentnahmen zu stark aufgeregt war. Wir führten deshalb an einem anderen Tage nochmals 45 g Lävulose morgens nüchtern zu. Von diesen 45 g schied das Kind, das übrigens am Vortage, am Versuchstage und am folgenden Tage keine Früchte bekam, in den ersten 24 Stunden 3,83 g, in den folgenden 0,55 g, mithin zusammen 4,3 g aus. Die Ausscheidung von zirka 10% stimmt annähernd mit dem überein, was auch bei Erwachsenen mit spontaner Lävulosurie gefunden worden ist (*Anschel* 13%, *Barrenscheen* 14%), nur zieht sich diese Lävuloseausscheidung über einen viel längeren Zeitraum als bei den genannten Fällen hin.

In einem *dritten Versuch* wurde untersucht, ob es gelingt, mit Adrenalin das aus Fruktose entstandene Glykogen der Leber zu mobilisieren ebenso wie das aus Glukose polymerisierte, mit anderen Worten, ob auf Adrenalingabe Lävulose im Blut oder Urin erschien. Diesen Versuch machten wir zunächst auch bei einem gesunden Kontrollkind. Auf 0,3 Suprarenin subkutan hatte dieses einen Anstieg des Blutzuckers, aber keine Lävulose im Blut. Unsere Patientin bekam auf 0,4 Suprarenin einen gleichen Anstieg des Blutzuckers wie das Kontrollkind und bei

der Untersuchung 90 Minuten post. inj. eine Spur von Lävulose im Blut. In den zugehörigen Urinportionen war Trommer, Seliwanoff und Jolles negativ.

Tabelle IV.

Zeit	Blutzucker	Blutlävulose
8,15	73	0
8,45	0,4 mg Suprarenin	—
9,15	93	0
10,15	91	kaum 4 mg-%
11,15	64	0
12,15	51	0

Während der Dauer des Versuches war das Kind nüchtern.

Wie schon nach früheren Untersuchungen zu erwarten gewesen war, *gelang es also nicht, die in der Leben in polymerisierter Form gespeicherte Lävulose durch Adrenalin wieder in den Kreislauf zu bringen,* ein weiterer Beweis dafür, daß die untersuchte Stoffwechselstörung mit der diabetischen offenbar nichts zu tun hat.

Um dies noch weiter zu verfolgen und zu erhärten, wurde in Anlehnung an *Snapper, Grünbaum* und *van Creveld* der Lävuloseversuch wiederholt, indem zuvor Insulin gegeben wurde, und zwar bei unserer kleinen Patientin 5 Einheiten 1 Stunde vor Darreichung der Lävulose.

Tabelle V.

Zeit	Blutzucker	Blutlävulose
8,00	66	nicht bestimmt, weil mehrfach nüchtern negativ gefunden
8,00	5 Einheiten Insulin	
9,00	45 g Lävulose	
9,30	112	64 mgr-%
10,00	153	64 „
11,00	137	64 „
12,00	147	56 „

Wir erhielten also auch diesmal einen Anstieg der Blutlävulose auf 64 mg-%. Die Blutdextrose blieb diesmal nicht so konstant wie beim ersten Versuch, überraschenderweise zeigt sie gegen Ende des Versuchs einen Anstieg (negative Phase der Insulinwirkung?). Im ganzen bewegen sich die Werte aber doch innerhalb der Norm. Bei diesem Versuch betrug die Lävuloseausscheidung durch den Urin 8,2 g, also fast das Doppelte wie

bei der reinen Lävulosebelastung. Wenn wir uns dafür auch noch keine Erklärung bilden wollen, so kann man doch jedenfalls sagen, daß die Wirkung des Insulins auf den Fruchtzuckerstoffwechsel nicht die ist, die es auf den Traubenzuckerstoffwechsel ausübt, womit uns ein weiterer Anhalt dafür gegeben scheint, daß ein Zusammenhang mit Diabetes kaum bestehen dürfte.

Die Frage der familiären Häufung und der familiären Verbindung der spontanen Lävulosurie mit Diabetes ist wiederholt aufgeworfen. Wir konnten in unserem Fall die Mutter und den gesunden Bruder daraufhin untersuchen. Sie hatten beide nach Aufnahme von zirka 150 g Banane keine Zuckerausscheidung im Urin.

Zusammenfassung.

Es wird der erste Fall von isolierter spontaner Lävulosurie im Kindesalter (Mädchen von 2½ Jahren) beschrieben.

Bei Belastung mit 45 g Lävulose fand sich im Blut ein entsprechender Lävulosegehalt bei ziemlicher Konstanz der Blutdextrose.

Insulin hatte keinen Einfluß auf den Verlauf der Lävulosebelastungsprobe.

Die Traubenzuckerbelastung verlief normal.

Auf subkutane Adrenalingabe erschienen Spuren von Lävulose im Serum.

Literaturverzeichnis.

Adler, Oskar, Die Lävulosurien. Pflügers Arch. Bd. 139. 1911. S. 93. — *Anschel, Norbert,* Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel an einem Fall von spontaner Lävulosurie. Klin. Wschr. 1930. S. 1400. — *Barrenscheen, Hermann,* Über Fruktosurie. Biochem. Ztschr. Bd. 127. 1922. S. 222. — *van Creveld, S.,* Die quantitative Bestimmung der Lävulose in kleinen Blutmengen. Klin. Wschr. 1927. S. 697. — *van Creveld, S.,* und *W. L. Ladenius,* Lävulosämie und Lävulosurie bei Schwangeren, Leberkranken und Lebergesunden. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 107. 1928. S. 328. — *Kruisher, C. I.,* Zur Bestimmung der Lävulose im Harn. Biochem. Ztschr. Bd. 207. 1929. S. 441. — *v. Moraczewski,* Ein Beitrag zur Kenntnis der Lävulosurie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 64. 1907. S. 503. — *Oppel, W. W.,* Zur Charakteristik der alimentären glykämischen Kurve. V. Mitteilung über Fruktosämie. Biochem. Ztschr. Bd. 205. S. 47. — *Rosin* und *Laban,* Über spontane Lävulosurie und Lävulosämie. Ztschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 47. S. 182. — *Schlesinger, W.,* Zur Klinik und Pathologie des Lävulosediabetes. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 50. 1903. S. 273. — *Snapper, I. A., Grünbaum* und *van Creveld,* Über Fruktosurie. Boces Arch. Bd. XXXVIII. 1926. S. 1.

VI.

(Aus der II. Abteilung des Instituts für Jugendfürsorge Narcomsdrav [Abteilungsvorsteher: Dr. *W. N. Iwanow;* wissenschaftlicher Leiter: Prof. *A. A. Kissel*].)

Uber die Bronchographie bei Bronchiektasien der Kinder.

Von

N. A. PANOW und A. M. GELFON.

Unter den Kontrastmethoden der modernen Röntgendiagnostik nimmt die Bronchographie eine hervorragende Stellung ein.

Die ersten Ansätze zum Röntgenstudium des Bronchialbaumes mittels einer Kontrastmasse sind bereits vor zwei Dezennien ausgeführt worden. Die Versuche an Tieren — *Springer* im Jahre 1906 an Hunden, *Telemann* 1913 an Kaninchen — verliefen in bezug auf die Resultate durchaus befriedigend. *Weingärtner* und *Stewart* beobachteten das Hineinfließen der Kontrastmasse in die Trachea und Bronchien durch eine Ösophagustrachealfistel eines an Karzinom leidenden Kranken und heben die Unschädlichkeit des Kontrastmittels für die Luftwege auch beim Menschen hervor. Diese Beobachtungen veranlaßten *Jackson* 1918, sich mit künstlicher Verstäubung von trockenem Bismutpulver in die Bronchien beim Menschen zu diagnostischen Zwecken zu beschäftigen, und *Lynah* im Jahre 1920, eine Suspension von Bismut in Olivenöl in zwei Fällen von Lungenabszeß anzuwenden. Ein weiteres Betätigungs- und Anwendungsgebiet fand erst die Bronchographie, nachdem Lipiodol von *Lafay* und *Jodipin* von Merck — zwei unschädliche Kontrastmittelpräparate, die 54% freies Jod enthalten — in die Praxis eingeführt wurden. Zur Zeit verfügen mehrere Autoren, *Sicard, Forestier, Sergent* und *Cottenot, Lorey, Brauer, Weingärtner* usw., über eine Erfahrung, die in die Hunderte und Tausende von Fällen geht. Eine besondere Bedeutung gewann diese Methode bei Bronchiektasien der Erwachsenen wie auch der Kinder (*Duken, Wiese, Lorey, Armand-Delille* u. a.); zur

Zeit werden immer öfters bei klinischer Untersuchung von Bronchiektasien nicht nur die einfache Röntgenographie, sondern auch die Bronchographie in Anwendung gebracht. Das ist ja leicht verständlich, wenn wir uns die Vorzüge der Bronchographie der üblichen Röntgenoskopie gegenüber vergegenwärtigen. Mögen die Ergebnisse, die sonst übliche Röntgenoskopie bei Erkrankungen des Lungengewebes selbst liefert, noch so wertvoll sein, so können doch ihre Resultate, so betont *Lorey*, bei Schädigung der Bronchien wenig befriedigen. Das klassische Bild der Bronchiektasien als Wabenzeichnung, Ringverschattungen mit zentraler Aufhellung oder doppelkonturierten Bildungen mit hellem Zwischenraum wird nicht so oft angetroffen und erschöpft keineswegs die zahl- und gestaltungsreichen Fälle von Bronchiektasien. Die Bronchiektasien im Anfangsstadium unterscheiden sich sonst wenig vom Bild der „vermehrten Lungenzeichnung", das jedem Röntgenologen geläufig ist. Eine ganze Gruppe, die sogenannten „atrophischen" Bronchiektasien, d. h. Bronchienerweiterungen mit verdünnten Wandungen bleiben auf dem sonst unveränderten Lungenfeld undiagnostizierbar. In den Fällen, die mit „Sklerose" des Lungengewebes, d. h. Verschattungen des Lungenfeldes einhergehen, fällt es schwer, einzelne bronchiektatische veränderte Felder von solchen mit normalem Lungengewebe zu differenzieren. Zahlreiche Fälle von Bronchiektasien, die besonders in den unteren Lungengebieten liegen, werden durch peribronchitische Veränderungen und Pleuraauflagerungen verschleiert. Oft werden die Bronchiektasien, besonders links, durch den dreieckigen Schatten der Mediastinalschwarten verdeckt. Mitunter entdeckt die Bronchographie bronchiektatische Veränderungen ganz unscharf dort, wo sie am wenigsten vermutet werden konnten, weder nach der Röntgenographie, noch nach dem klinischen Bilde, die sogenannten „trockenen" Bronchiektasien. Oft wird der Streit zwischen Klinik und der Röntgenoskopie durch sie entschieden.

Daraus erhellen auch die Indikationen zur Bronchographie. Sämtliche Früh- und Zweifelsfälle, wie auch komplizierte Fälle bei klinischem Verdacht auf Bronchiektasien sollen der Bronchographie unterworfen werden, die allein eine klare und präzise Diagnose abgibt. Die Bronchographie verhilft nicht nur zur Diagnosestellung, besonders in symptomarmen oder symptomlosen Fällen, und bestätigt die bereits klinisch gewonnene Vermutungsdiagnose, sie stellt auch den Typus oder die Art des

Erkrankungsprozesses dar, den Grad seiner Ausdehnung in der Lunge, was von wesentlicher Bedeutung für die Therapie, besonders bei chirurgischem Eingriff, ist. Jeder einzelne Fall soll klinisch aufs sorgfältigste untersucht werden, bevor er der Bronchographie zugewiesen wird. Herzleiden, akute entzündliche Prozesse in den oberen Atemwegen, Jodidiosynkrasie und anderes mehr stellen Kontraindikationen der Bronchographie dar. Bronchographie bei Tuberkulose ist keinesfalls kontraindiziert. Es muß nur berücksichtigt werden, daß in manchen Fällen bei Tuberkulose nach Bronchienfüllung mit Kontrastmitteln Komplikationen auftreten können.

In der Literatur werden mehrere Methoden der Bronchienfüllung mit Kontrastmasse angegeben: die tracheale, die Aspiration, bronchoskopische und translaryngeale. Die translaryngeale Methode wird von der Mehrzahl der Autoren — *Wiese, Duken, Dahlet* u. a. — empfohlen. Sie besteht darin, daß die Kontrastmasse vermittels einer weichen Gummisonde durch den anästhesierten Schlund und Kehlkopf in den jeweiligen Hauptbronchus eingeführt wird. Diese Methode verwenden wir ihrer Leichtigkeit, Bequemlichkeit und Gefahrlosigkeit halber bei den Kindern. Große Bedeutung für eine erfolgreiche Bronchographie kommt der vorausgehenden Vorbereitung des Kindes zu. Mehrere Tage vor Ausführung der Manipulation bekommt das Kind Brom. Nicht minder wichtig ist eine psychologische Vorbereitung des Kindes, d. h. eine Unterhaltung mit dem Kinde und ausführliche Belehrung über die Manipulation wird vorangeschickt. Aufklärung über die Geringfügigkeit des Eingriffs und die Mitteilung, daß andere Kinder sich ruhig und gefaßt benehmen. Es verdient verzeichnet zu werden, daß der Bronchographie Kinder im Alter von 6—7 Jahren unterzogen wurden.

Es soll nicht die Vorprüfung auf Jodipin vergessen werden, zwecks Vorbeugung eines Idiosynkrasieausbruchs. In der Regel soll die Bronchographie auf nüchternem Magen ausgeführt werden. Eine entscheidende Bedeutung kommt der Anästhesie zu, von der in jedem einzelnen Fall Erfolg oder Mißlingen des Unternehmens abhängt.

Die Anästhesie führen wir nach *Myerson* aus: der obere Kiefer wird 2—3mal mit einer 10%igen Kokainlösung im Abstande von 1—2 Minuten bestrichen, sodann wird 1 ccm derselben Kokainlösung mittels einer Kehlkopfspritze tropfenweise in den Kehlkopf instilliert. Nach 2—3 Minuten 0,5 ccm derselben Kokainlösung in die Trachea hineingespritzt. Die Anästhesie

dauert 10—15—20 Minuten. Die Anästhesie soll möglichst schnell und mit geringsten Mengen des Anästhesikum vonstatten gehen. Größere Mengen von Kokain können eine Vergiftung herbeiführen. Es wurden mehrere Fälle von Vergiftungen veröffentlicht, und *Lorey* bringt sogar einen Fall mit tödlichem Ausgang. In einem unserer Fälle traten Vergiftungserscheinungen auf: Wahnvorstellungen, erweiterte Pupillen, Ohnmacht. Allein die Erscheinungen sind schnell ohne Folgen vorübergegangen. Nach erfolgter Anästhesie wird bei ruhiger Respiration durch die Stimmritze hindurch eine weiche Gummisonde in die Trachea und den entsprechenden Bronchus eingeführt. Die Lage der Sonde im Bronchus wird durch Röntgenstrahlen ermittelt und nötigenfalls aus dem einen Bronchus in den anderen hinübergeleitet.

Sobald die Lage der Sonde im Bronchus sicher ist, wird die Kontrastflüssigkeit, die auf Körpertemperatur erwärmt ist, eingeführt. Die Füllung der unteren Bronchien geschieht in sitzender Stellung bei Neigung der kranken Brusthälfte zur Seite; die Füllung der oberen Bronchien — in liegender Stellung, zuweilen bei etwas gehobenem Unterkörper. Die Menge der einzuführenden Flüssigkeit ist verschieden von 10—25 g, entsprechend dem Alter und der mutmaßlichen Größe und Ausdehnung der Bronchiektasien.

Gleich nach ausgeführter Bronchienfüllung kommt es gewöhnlich zu erhöhtem Hustenreiz. Ein schnelles Festhalten des Röntgenbildes der gefüllten Bronchien ist unerläßlich, denn mit jedem Hustenstoß wird die Kontrastmasse aus den Bronchien hinausgeschleudert, gelangt in andere Bronchialverzweigungen, wodurch das Bild verschleiert wird.

Mit Ausnahme des einen, bereits erwähnten Falles von Kokainvergiftung sind alle Fälle, zirka 15 im ganzen, ohne jegliche Komplikation verlaufen. Mitunter klagte das Kind über schnell vorübergehende Kopfschmerzen, Schmerzen beim Schlucken, Trockenheit im Munde und in der Kehle. Doch in fast sämtlichen Fällen konnte das Kind nach der Bronchographie selbständig das Krankenzimmer erreichen; wurde gleich ins Bett gesteckt, bekam eine Wärmflasche und heißen Tee. Als eine allgemeine Reaktion des Organismus war manchmal eine geringe Temperaturerhöhung zu verzeichnen.

Nun gehen wir zur Schilderung der Röntgenbilder bei Bronchiektasien vor und nach der Bronchographie in unseren Fällen über.

1. Junge Z., 7 J. Bis zu 8 Monaten gut gediehen. Mit 8 Monaten erkrankte er zugleich an Keuchhusten und Masern, die durch Lungenentzündung kompliziert waren. Seitdem hustet der Junge ununterbrochen, auch Auswurf ist vorhanden. Der Auswurf bildet zwei Schichten, eine obere dünne und eine untere dicke, undurchsichtige. Im Auswurf keine Kochbazillen. Ausgesprochene Trommelschlegelfinger. Lungen: links unter dem Schulterblatt und in der Axillarlinie Höhlenerscheinungen: amphorisches Atmen, Tympanie, feuchtes Rasseln. Pirquet negativ.

Das gewöhnliche Röntgenogramm (Abb. 1) zeigte: linkes Lungenfeld, besonders in seinem unteren Abschnitt eingeengt. Die Hiluszeichnung stark vermehrt mit reichlich entwickelten Streifenzügen und einzelnen verkalkten

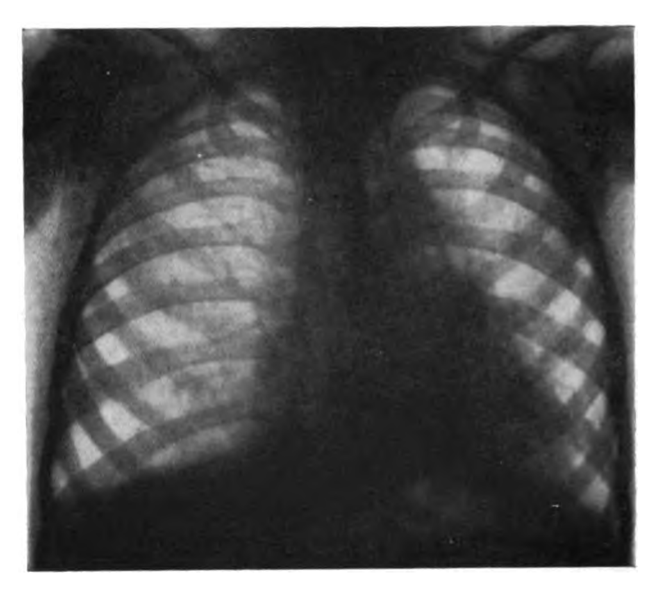


Abb. 1.

Drüsen. Im linken Unterfeld ein starkes Geflecht von dichten Streifen und kleinen Ringschatten. Die linke Herzkontur ist wegen der reichlichen Schattenbildung und Herzbeutelverwachsungen verschwommen.

In diesem Fall haben wir eine klinisch feststellbare Bronchiektasie. Auch die Röntgenographie weist auf die Möglichkeit von bronchiektatischen Veränderungen hin, liefert jedoch kein klares, unzweideutiges Bild und läßt einen Aufschluß über die Ausdehnung des Prozesses vermissen. Deshalb wurde nach vorangehender Anästhesie mit 10% Kokainlösung von 15 Minuten Dauer zur Bronchienfüllung mit 15 g einer 20%igen Jodipinlösung geschritten.

Das Röntgenogramm (Abb. 2) nach ausgeführter Bronchographie zeigte: hinter dem Herzschatten zu einem Konglomerat zusammenfließende sackförmige Bronchiektasien.

Somit offenbarte in diesen Fällen die Bronchographie weit ausgedehntere Schädigungen, als man sich nach dem einfachen Röntgenogramm vorstellen konnte, und außerdem gab sie Aufschluß über die Art der Bronchiektasien (Sackform).

2. X., 14jähriges Mädchen. Husten mit Auswurf setzte mit 9 Jahren nach einer unbekannten Erkrankung ein. Der Auswurf teilt sich in Schichten auf. BK. im Sputum auch nach wiederholten Untersuchungen nicht nachgewiesen. Trommelschlegelfinger. Breiter Thorax, kurzer Hals. Lunge: Schallverkürzung rechts über dem Schulterblatt. Abgeschwächtes Atemgeräusch und Pleurareiben. Keine Höhlenerscheinungen. Pirquet positiv. Temperatur zeitweise subfebril, bis 37,2°.

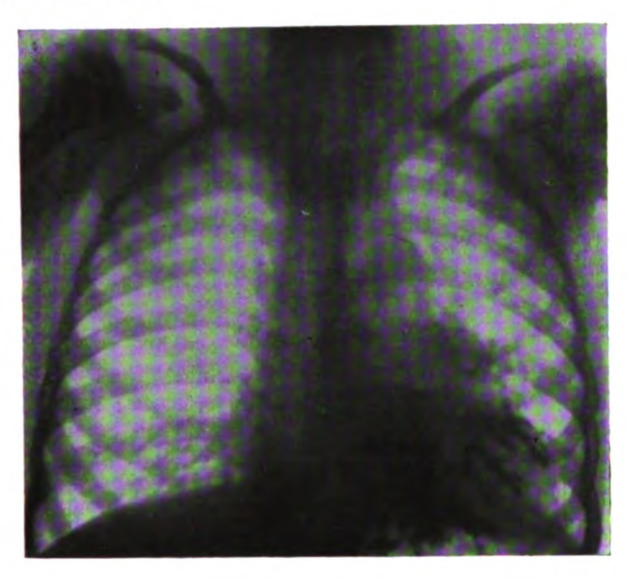


Abb. 2.

Röntgendurchleuchtungsplatte. Die Hiluszeichnung beiderseits verdichtet und verbreitert. Dichte Drüsenpakete sind zu ersehen.

Bronchienfüllung mit 25 g einer 20%igen Jodipinlösung nach Anästhesie im Laufe von 20 Minuten. Das gleich aufgenommene Röntgenogramm zeigte rechts am unteren Lungenabschnitt sackförmige Bronchiektasien.

In diesem Falle haben wir das klinische Bild von Bronchiektasien bei negativem Befund der einfachen Röntgenographie. Die Bronchographie konnte eine präzise und klare Bronchiektasiendiagnose vom sackförmigen Typus liefern.

Die andere Gruppe stellen die Fälle vor, wo das klinische Bild unübersichtlich und zweifelhaft blieb.

3. M., 9jähriger Junge. Öfters Lungenentzündungen und Masern mit Lungenentzündung. Mit 4 Monaten stellte sich nach Keuchhusten Husten ein. Seitdem mit kurzen Unterbrechungen dauernder Husten, der besonders zu-

nimmt, wenn der Junge auf der linken Seite liegt. Husten mit Auswurf. Beim Stehen keine Schichtenbildung des Auswurfs. BK. negativ. Trommelschlegelfinger nicht nachzuweisen. Pirquet negativ. Seltene Temperaturerhöhungen



Abb. 3.

bis 37,4—37,5°. Lunge: rechts am Schulterblattwinkel Schall gedämpft. Beiderseits massenhafte trockene und feuchte Rasselgeräusche; Pleurareiben, mehr rechts.

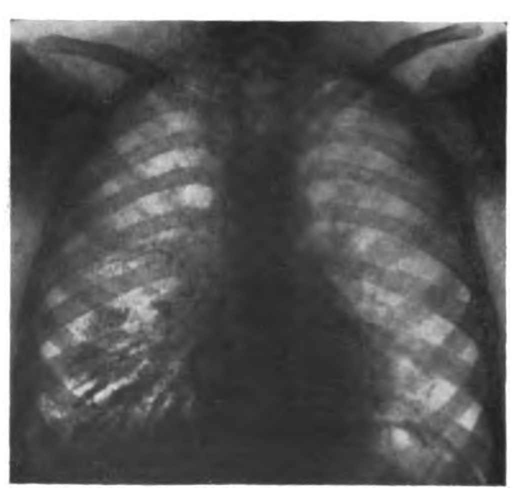


Abb. 4.

Die gewöhnliche Röntgendurchleuchtung und -aufnahme (Abb. 3) zeigten lediglich geringe Bronchialdrüsen an der Lungenwurzel und leicht verstärkte Lungenzeichnung. Keine Hinweise auf Bronchiektasien.

Füllung mit 12 g Jodipin nach Anästhesierung von 25 Minuten. Gleich daran anschließend Röntgenaufnahme (Abb. 4). Am Unterfeld der rechten Lunge typische zylindrische Bronchiektasien von Bleistiftsdicke mit handschuhfingerartigen Erweiterungen und rosenkranzartigen Verdickungen am Verlauf der Bronchien; am unteren Teil der linken Lunge zeichnen sich die Bronchienkonturen durch ein geringes Quantum Jodipin ab. Nach der Bronchographie ist das subjektive Befinden des Kranken schlecht: beschleunigter, leicht ausfallender Puls, Kopfschmerzen, Ziehen in den Gliedern, Temperaturerhöhung bis 37,7°, Pupillenerweiterung. Am nächsten Tage ist das Befinden des Kranken gebessert. Keine Kopfschmerzen mehr, die Pupillen verengt, Puls verlangsamt, eine heisere Stimme blieb zurück. Nach 2—3 Tagen zunehmende Besserung. Eine Woche nach der Bronchographie konnten am

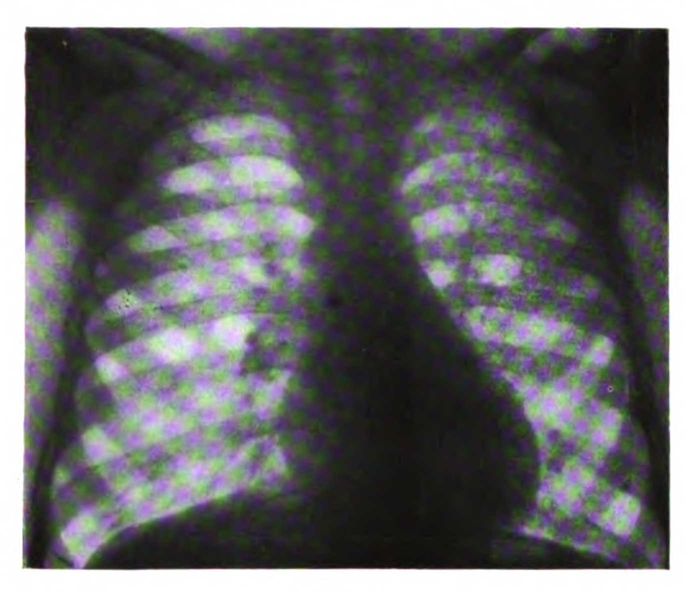


Abb. 5.

Schirm in der rechten Lunge noch bedeutende Jodipinmengen in der Art von formlosen Anhäufungen festgestellt werden. Nach einem Monat nur noch geringe rundliche Jodipinflecke in der rechten Lunge.

Dieser Fall ist insofern interessant, als bei unklarem klinischen Bilde und negativem Röntgenbefund die Bronchographie beträchtliche bronchiektatische Veränderungen vom zylindrischen Typus zum Vorschein bringen konnte.

4. X., 14 jähriger Junge. Tuberkulös stark belastet. Körperlich schlecht entwickelt. Trockener Husten, manchmal mit Auswurf. Der übrigens geringe Auswurf von zäher, schleimig-eitrigen Beschaffenheit. Keine Fingerveränderungen. Links über der ganzen Lunge verkürzter Schallwechsel, Pleurareiben an der Axillarlinie; Atmen verändert. Die gewöhnliche Röntgenuntersuchung (Abb. 5) förderte verbreitete Hilen mit dichten starken Drüsen und die Lungen-

zeichnung durchziehenden vermehrten Streifenzügen, mehr links, zutage; keine Andeutung von Bronchiektasien.

Nach erfolgter Anästhesie wurden die Bronchien mit 15 g Jodöl gefüllt. Am Röntgenogramm (Abb. 6) konnten im linken Unterfeld stellenweise zylindrische Bronchiektasien, vornehmlich hinter dem Herzschatten, wahrgenommen werden. Rechts eine geringe Jodipinansammlung (anscheinend sekundär nach Hustenstößen aus der linken Lunge).

Subjektives Befinden nach Bronchographie ganz gut. Nur geringer Schluckschmerz zu verzeichnen. Geringe Kopfschmerzen. Am nächsten Tag sämtliche Reizerscheinungen verschwunden. Nach einem Monat sind links geringe Jodölreste zu ersehen. In diesem Falle lautete die klinische Diagnose: Tbc. Das gewöhnliche Röntgenogramm gab keine Anhaltspunkte für Bronchi-



Abb. 6.

ektasien, nur die Bronchographie brachte die Bronchienerweiterungen zum Vorschein und trug hierdurch wesentlich zur Klärung der Diagnose bei.

5. M., 8jähriger Knabe. Fing zu husten an nach Lungenentzündung. Zunächst trat selten Husten auf, in letzter Zeit häufiger, besonders des Nachts. Kind unterernährt, 7 Gruppen von Drüsen. Husten mit spärlichem Auswurf. Das Sputum ist schleimig-eitrig, enthält keinen Schleim. Keine Tbc.-Bazillen im Auswurf. Schwache Pirquet-Reaktion. In der linken Lunge trockene Rasselgeräusche und Pleurareiben, an der Axillarlinie stellenweise auch feuchtes Rasseln. Gewöhnliches Röntgenogramm (Abb. 7): Die Hiluszeichnung beiderseits erheblich verstärkt und verbreitert. Reichlich vermehrte Strängezeichnung in den Lungen, vornehmlich in den Unterfeldern: beiderseits unten kleine Ringgebilde, die Verdacht auf Bronchiektasien erwecken.

Bronchienfüllung mit 15 g Jodöl. Röntgenbefund (Abb. 8) nach Bronchographie zeigte Bronchienerweiterung links unten, Spuren von Jodipin, rechts unten an.

Es mag erwähnt sein, daß in demselben Falle die klinische Diagnose Pleuritis sicca bilaterialis lautete. Die einfache Durch-

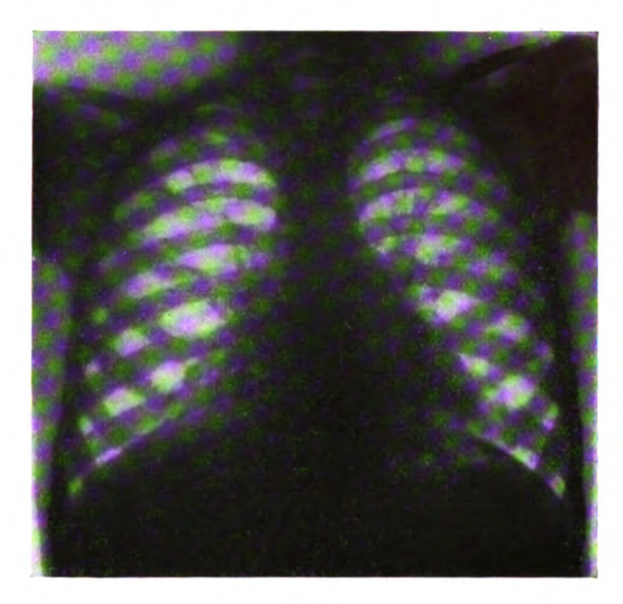


Abb. 7.

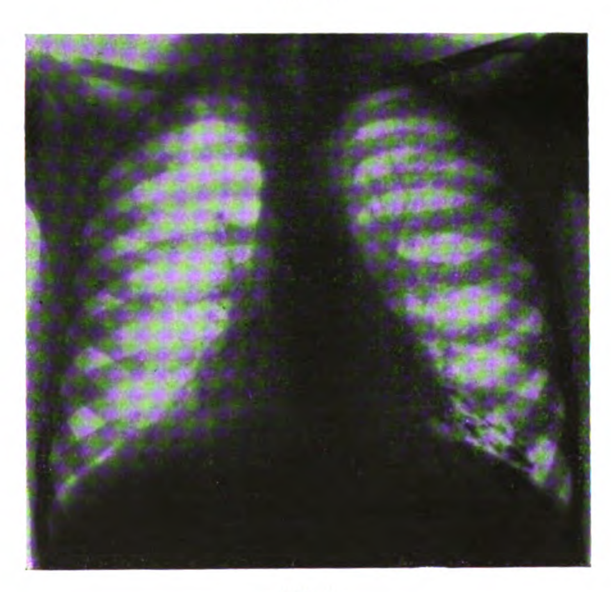


Abb. 8.

leuchtung und Aufnahme deuteten auf bronchiektatische Veränderungen in den unteren Lungenabschnitten hin. Die Broncho-

graphie bestätigte diese Vermutungen, die durch einfache Röntgenographie erweckt wurden, und belehrte über die Belanglosigkeit der Bronchiektasien in diesem Falle.

6. Tsch., 8jähriger Knabe. Nach überstandenen Masern mit Lungenentzündung stellte sich Husten ein. Reichliches Sputum. Keine Schichtenbildung bei dem schleimig-eitrigen Auswurf. Tbc.-Bazillen im Auswurf nicht nachweisbar. Allgemeiner Zustand des Knaben unbefriedigend. Kolbenverdickungen an den Endphalangen der Finger, besonders links (Trommelschlegelfinger), Hände und Lippen zyanotisch. 8 Gruppen von Drüsen. Pirquetsche Reaktion positiv. Lungen: am Schulterblattwinkel und in der Achselgegend feuchtes Rasseln. Rechts hinten über der ganzen Lunge vereinzelte trockene Geräusche. In der Infraskapulargegend und an den Schulterblattwinkeln beiderseits Bronchialatmen.

Bronchienfüllung mit 15 g Jodipin.

Irrtümlicherweise wurde das Kontrastmittel statt in den linken in den rechten Hauptbronchus eingeführt.

Röntgenbefund nach Bronchographie: Jodipinfüllung des unteren Teils der rechten Lunge. Kleinfleckige Verschattungen durch die Kontrastmasse masse gebildet. Nirgends sind Bronchienerweiterungen zu ersehen. In der linken Lunge kein Jodipin feststellbar.

In diesem Falle war klinisch, besonders links, eine Bronchiektasie nicht abzuleugnen, auch eine Schädigung der rechten Seite war diskutierbar. Die Röntgendurchleuchtung und -aufnahme gaben keinen Aufschluß. Die Bronchographie konnte bronchiektatische Bildungen im Unterfeld der rechten ausschließen.

Eine Nachprüfung der linken Lunge mißglückte.

Zwecks besserer Einstudierung des Röntgenbildes bei Füllung der Bronchienerweiterungen benutzten wir die Bronchographie absichtlich in manchen Fällen bei Kindern, wo von vornherein eine Bronchiektasie ausgeschlossen werden konnte.

Als Beispiel wollen wir folgenden Fall anführen:

7. Z., 10jähriges Mädchen. Tuberkulös belastet, wächst als schwaches Kind auf; geringer trockener Husten. Rechts leicht abgeschwächtes Atmen. Pirquetsche Reaktion positiv. Körpertemperatur 37,2—37,5°. Klinische Diagnose: Intoxicatio levis.

Bei der gewöhnlichen Röntgenographie außer wenigen dichten Drüsen an den Hilen keine Veränderungen feststellbar.

Die Bronchographie zeigte eine gleichmäßige Verteilung der Kontrastmasse in den Bronchien der unteren Hälfte der rechten Lunge. Bronchiektatische Veränderungen waren nicht zu ergründen.

Wir hatten mehrere Fälle angeführt, die die große Bedeutung der Bronchographie veranschaulichen. In einigen von

ihnen (Fall 1) wird das klinische und röntgenologische Bild durch die Bronchographie bestätigt und ergänzt durch den Hinweis auf Ausdehnung des Prozesses. In anderen Fällen (2) bei negativem Röntgenbefund erfolgt eine Bestätigung der klinischen Diagnose: Bronchiektasien. In manchen wieder (3) werden bei negativem klinischen und röntgenologischen Befund durch die Bronchographie erhebliche bronchiektatische Veränderungen entdeckt. In einigen Fällen, die klinisch als tbc. pleuritis sicca u. a. (4, 5) aufgefaßt wurden, brachte die Bronchographie nachträglich Hinweise auf Bronchiektasien. Durch die Bronchographie wird die Art der Bronchiektasien — sackförmige (1, 2) und zylindrische (3, 4) — dargestellt. Nicht minder genau werden durch sie, laut Literaturangaben, bronchiektatische Kavernen differenziert. Was den Grad der Ausdehnung der bronchiektatischen Veränderungen betrifft, so kann dies lediglich auf dem Wege der Bronchographie zur Anschauung gebracht werden: die Kontrastmasse füllt auch diejenigen Bronchialverzweigungen, die bei der gewöhnlichen Röntgenoskopie unsichtbar sind oder leicht übersehen werden können. Von großer Bedeutung für die Diagnose der normalen und erweiterten Bronchien ist der Entleerungsmodus der unter der Kontrastmasse gefüllten Bronchien.

Unmittelbar nach der Füllung gelangen gewöhnlich nur die Bronchien zur Darstellung. In den Alveolen wird die Kontrastmasse vermißt, weil die sogenannte „Restluft" zunächst ein Eindringen der Kontrastmasse in die Alveolen verhindert. Nur nach einer gewissen Zeit werden die normalen Bronchien entleert. Ein Teil der Kontrastmasse gelangt weiter an die Peripherie, d. h. in die Alveolen, ein anderer steigt in Richtung auf die Bifurkation empor, gelangt von hier aus in die andere Lunge, kommt in anderen Bronchialverzweigungen, die ursprünglich unausgefüllt waren, zur Verteilung, oder wird nach außen hinausbefördert oder gerät zu allerletzt durch Verschlucken in den Magen. Eine derartige Füllung der im Anschluß an die Imprägnierung freigebliebenen Bronchien darf als „sekundäre Nachfüllung" bezeichnet werden. Die Auffüllung der Alveolen bildet einen dichten kompakten Schatten, der mit den Bronchienschatten zusammenfließen und die Orientierung im Röntgenbilde stark beeinträchtigen kann. Das ist der Grund, der die Ausführung der Röntgenaufnahme im direkten Anschluß an die Auffüllung erheischt. Im Gegensatz zu den normalen Bronchien

kann die Kontrastmasse in bronchiektatischen Höhlen und normalen Alveolen längere Zeit verweilen, wochen- und sogar monatelang. *Sparks* berichtet über einen Fall, bei dem das Lipiodol im Laufe von 8 Monaten verblieb. In unseren Fällen konnten wir manchmal Jodipinreste einen Monat und noch mehr nach Bronchienfüllung vorfinden. Dies betrifft die Fälle, die mit bronchiektatischen Veränderungen einhergehen (2, 3, 4). Die Aufsaugung des Jodipins in den normalen Bronchien geht sehr schnell vonstatten, und innerhalb weniger Tage waren keine Spuren vom Kontrastmittel mehr feststellbar (6, 7). In einem Falle (5), wo verhältnismäßig wenig Bronchiektasien vorzufinden waren, erfolgte die Aufsaugung schnell (innerhalb weniger Tage). Folglich kann eine verlangsamte Entleerung der Bronchien auf das Vorhandensein von bronchiektatischen Veränderungen hinweisen. Interessant bleibt der Entleerungsmechanismus der Bronchien. Die Schleimhaut der mittelstarken und feinen Bronchien löst keinen Hustenstoß aus; er wird durch die Hauptbronchien, an der Bifurkation in der Trachea ausgelöst. Auch das feine Flimmerepithel ist außerstande, die schwere Kontrastmasse zu befördern. Diese beiden Bedingungen kommen also für das Gleiten des Jodöls nach oben wie auch für die Bronchienentleerung nicht in Betracht. Es verbleibt also die Mutmaßung, die von mehreren Autoren geäußert wurde: die peristaltische Bewegung der Bronchien. Sogar die feinsten Bronchienverzweigungen sind mit einer ziemlich starken Muskulatur versehen, die bis an das Infundibulum reicht. Falls die Zusammenziehungen der Bronchialmuskulatur nacheinander folgen, so entstehen darmähnliche, wellenförmige peristaltische Bewegungen. Die wellenförmige Bewegung der Bronchialwandungen ist bestrebt, jeden Fremdkörper, gleichviel, ob Sekret oder Kontrastmasse, hinauszuschleudern. Durch eine derartige Bewegung gelangt die Kontrastmasse aus den Hauptbronchien in die steilen Bronchien oder an die Bifurkation, wo die Hustenstöße ausgelöst werden.

Es ist ja einleuchtend, daß in denjenigen Fällen, wo die Bronchienmuskulatur geschädigt ist, wie es bei Bronchiektasie der Fall ist, eine Beeinträchtigung der normalen peristaltischen Bewegung erfolgt. Die Entleerung der Bronchien wird verzögert, und das Kontrastmittel verbleibt für längere Zeit in den bronchiektatischen Höhlungen.

Zusammenfassung.

1. Die Bronchographie kann nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern angewendet werden.

2. Bei Kindern erfolgt am zweckmäßigsten die Füllung mit der Kontrastmasse vermittels eines weichen Gummischlauches, der durch den anästhesierten Kehlkopf in die Trachea eingeführt wird.

3. In diagnostischer Hinsicht kommt die Bronchographie als Ergänzung der klinischen und röntgenologischen Untersuchung in allen Zweifelsfällen von Bronchiektasien in Betracht und gibt über die Ausdehnung des Prozesses Aufschluß.

4. In Fällen, die klinisch und röntgenologisch einwandfrei sind, darf die Anwendung der Bronchographie als überflüssig gelten.

Literaturbericht.

Zusammengestellt von Prof. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

X. Zirkulationsorgane und Blut.

Ein Fall von Purpura haemorrhagica, vergesellschaftet mit leichtem Scharlach. Von *Trewby* und *Edin.* Lancet. 11. Jan. 1930. S. 78.

An einem harmlos erscheinenden Scharlach schließt sich bei einem 18 jährigen Mädchen nach einem rheumatischen Zwischenstadium am 26. Krankheitstag eine foudroyant verlaufende Purpura haemorrhagica an.

Erna Lewy.

Das Verhalten der Kapillaren und Thrombozyten bei kindlicher Tuberkulose, besonders bei Erscheinungen von Purpura. Von *M. Giuffre.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Die Zahl der Blutplättchen ist bei tuberkulösen Kindern manchmal vermehrt, manchmal vermindert und unabhängig von einer Purpura. Das kapillaroskopische Bild ist nur bei hämorrhagischen Erscheinungen verändert und besteht in einer Vermehrung im Kaliber und in Körnung der Kapillarschlingen. Herabsetzung der Kapillarresistenz fand sich auch bei Kindern mit Tbc. ohne hämorrhagische Diathese. *Unshelm.*

Über die Resistenz der Hautkapillaren bei rheumatischen Herzerkrankungen. Von *J. Simon.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Die Resistenz der Hautkapillaren, geprüft an dem Auftreten von Hautblutungen nach Aufsetzen einer Saugglocke ist bei rheumatischen Endokarditiden häufig herabgesetzt. Besonders ausgesprochen ist die Herabsetzung der Resistenz bei den chronischen rezidivierenden und septischen Formen, doch lassen sich keinerlei prognostische oder diagnostische Schlüsse aus dem Ausfall der Schröpfreaktion ziehen. *Unshelm.*

Über die Plättchenzerfallgeschwindigkeit bei normalen Kindern, bei der Hämophilie und Thrombopenie. Von *H. Bahr* und *L. Székely.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Mit einer neu ausgearbeiteten Methode bestimmen die Verfasser den Plättchenzerfall und zeigen Kurven, die bei Normalen eine gute Übereinstimmung des Zerfalles in bestimmten Zeitperioden darbieten. Bei der Thrombopenie, anscheinend auch bei lebhafter Plättchenregeneration, besteht eine Erhöhung der Plättchenresistenz. Bei der Hämophilie werden normale Werte gefunden und eine Pachydermie der Plättchen im Sinne von *Glanzmann* oder eine Verminderung plättchenaufschließender Substanzen abgelehnt.

Unshelm.

Das Verhalten der Blutplättchen, der Koagulation und der Viskosität des Blutes bei den Anämien. Von *E. M. Mondini.* La Pediatria 1930. S. 377.

Bei den verschiedenen primären und sekundären Anämien, sowohl vom regenerativen wie vom aregenerativen Typ, fand sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Verminderung der Blutplättchen und eine Verlangsamung der Koagulierbarkeit des Blutes. Mit Ausnahme der Fälle von sekundärer Anämie

bei metapneumonischem Empyem war auch die Viskosität des Blutes regelmäßig erheblich vermindert.

Die stärkste Verminderung der Blutplättchen fand sich bei Leishmaniosis und bei regenerativen Anämien vom normoblastischen Typ auf Basis von Lues congenita. *K. Mosse.*

Röntgenographische Größenbestimmungen des Herzens im Säuglings- und Kleinkindesalter. Von *E. Voss.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Herzmessungen an 240 Säuglingen und Kleinkindern im Alter bis zu 4 Jahren bei Nahaufnahmen. Gemessen wurden der Medianabstand links und rechts, die Summe aus beiden Massen, der Herztransversaldurchmesser und die Länge. Die Schätzung oder die ausschließliche Benutzung des Herz- und Lungenquotienten sind für die Beurteilung der Herzgröße nicht gut brauchbar. Zuverlässige Maße sind die Transversaldimension und die Länge. Die Herztransversaldimension und die Herzlänge wächst im Säuglingsalter schneller als in den späteren Lebensabschnitten. Die Herzgröße ist abhängiger von der Körperlänge und dem Körpergewicht als von dem Lebensalter und dem Brustumfang. *Unshelm.*

Die Besonderheiten des Kreislaufs im Kindesalter. Von *L. Doxiades.* Klin. Wschr. 1929. S. 1627.

Bei schwerer Rachitis wird nicht selten eine Hypertrophie des rechten Herzens gefunden, zu deren Folgeerscheinungen wahrscheinlich die schlechte Kapillardurchblutung, die blasse Haut und die schlaffe Muskulatur des Rachitikers gehören. Der erste Herzton klingt bei diesen Fällen dumpf, die Finalschwankung des Elektrokardiogramms ist verbreitert. Die rachitische Herzstörung ist leichter beeinflußbar als die anderen rachitischen Erscheinungen und heilt ohne Folgeerscheinungen aus.

Die Kreislaufinsuffizienz bei schweren akuten Ernährungsstörungen beruht nicht nur auf ungenügender diastolischer Füllung des Herzens, sondern auch auf der Herabsetzung der Turgeszenz des Herzmuskels. Bei der Dekomposition erlahmt der Herzmuskel durch die pathologische Verschiebung der Kationen.

Bei Myxödem und Mongolismus sind in der Regel charakteristische Störungen der Kreislauffunktion zu finden, die sich vor allem elektrokardiographisch nachweisen lassen und durch Schilddrüsenmedikation zu beeinflussen sind.

Die Symptomatologie des „Vagusherzens" ist aus früheren Arbeiten des Verf. bekannt. Die gleichen Symptome findet man bei Spasmophilie, schwerer exsudativer Diathese und Status thymolymphaticus. Die bei diesen Erkrankungen beobachteten plötzlichen Todesfälle sind in der Regel auf das Versagen des „Vagusherzens" zurückzuführen.

Der Fetalismus des kardiovaskulären Systems findet sich bei 80 % aller frühgeborenen Kinder. Der bei ihm beobachtete arterielle Tiefdruck erhält sich oft bis in das Erwachsenenalter.

Das typische Tropfenherz hat Verf. nicht vor dem 6. Lebensjahr gefunden. *Kochmann.*

Angeborene Herzkrankheiten im Kindesalter. Von *L. V. Blanco* und *E. Monferini.* Arch. amer. de medicina 1930. Bd. 7. Nr. 1.

Eines der häufigsten Symptome ist die Zyanose, die heute nicht nur als die Folge der Vermischung des venösen mit arteriellem Blut angesehen wird,

sondern als periphere übermäßige Erweiterung der Venen. Ebenso beruhen Hämorrhagien, Epistaxis und Hämoptoe weniger auf Hypertonie als auf einer krankhaften Durchlässigkeit der Gefäße.

Verf. beschreibt in dem Folgenden zwei Fälle mit den typischen Symptomen nach *Fallot* und einen Fall mit Dextrokardie.

Grasreiner-Gelsenkirchen.

Über Herzvergrößerung bei angeborener arterio-venöser Kommunikation. Von *H. Rösler.* Klin. Wschr. 1929. S. 1621.

Beobachtung eines eigenen Falles und mehrere Fälle aus der Literatur beweisen, daß in der Mehrzahl der Fälle mit angeborener arterio-venöser Kommunikation Herzvergrößerung besteht. Der Zusammenhang ist ursächlich, da die Herzvergrößerung nach operativer Beseitigung der Kommunikation verschwindet. *Kochmann.*

Ein Fall von Aortenstenose. Von *A. P. Thomson* und *F. W. M. Lamb.* Arch. Dis. Childh. S. 377.

Auffallend war bei Lebzeiten des Kindes eine hochgradige Zyanose der linken Hand und eine Blutdruckerhöhung bis zu 220 mm in der zuführenden Arterie bei nur wenig niedrigerem Druck in der rechten Arteria bracchialis und einem normalen in beiden Beinschlagadern. Autoptisch fand sich eine weit über den eigentlichen Isthmus hinausreichende Aortenstenose neben einer vielleicht gleichfalls angeborenen ausgedehnten Sklerose der linken Niere.

Erna Lewy.

Zur Pathogenese der Endokarditis. Von *K. Semsroth* und *R. Koch.* Klin. Wschr. 1929. S. 1500.

Mit Pferdeserum sensibilisierte Meerschweinchen zeigten, wenn sie mit Paratyphus oder Staphylokokken infiziert wurden, knötchenförmige Monozytenproliferationen auf den Herzklappen. Bei nicht sensibilisierten blieb diese Reaktion aus. Desensibilisierung vor der Infektion verhütete das Auftreten der Knötchen. Frühe Stadien der Endokarditis beim Menschen zeigen das gleiche histologische Bild der Veränderungen an den Herzklappen wie es bei den sensibilisierten und nachträglich infizierten Tieren gefunden wurde.

Kochmann.

Der endokarditische Prozeß in der ersten Kindheit. Von *B. de Vecchi*-Florenz. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Der Verf. untersuchte histologisch die Herzklappen von Kindern im Alter von wenigen Monaten bis zu 5 Jahren, die an den Folgen von bakteriellen Krankheiten (Diphtherie, Bronchopneumonie, Meningitis, Enteritis) gestorben waren. Fast in allen Fällen fanden sich auf den Klappen entzündliche Erscheinungen. Mikroskopisch handelt es sich um mehr oder weniger schwere akute Valvulitiden, die makroskopisch deshalb nicht zu erkennen sind, weil es nicht zur Thrombenbildung kommt. Trotzdem muß man die Erscheinungen als Anfangsstadien einer Endokarditis auf infektiös-toxischer Grundlage ansehen. Bei der Mehrzahl der Fälle heilen diese Endokarditiden auch anatomisch aus, bei einer gewissen Zahl von Fällen aber findet die Heilung unter Narbenbildung statt und es kommt so zu Klappenfehlern, deren Entstehung früher unerklärlich war. **K. Mosse.**

XI. Hals- und Rachenorgane.

Die Beziehungen der Tonsillen zum akuten Rheumatismus. Von *A. Kaiser.* Amer. journ. dis. child. *37.* 1929. 559.

Beobachtungen an 439 Fällen ergaben:

Am häufigsten tritt der Rheumatismus zwischen dem 8.—14. Lebensjahre auf. Bei tonsillektomierten Kindern tritt der Rheumatismus nicht so häufig auf als bei den nicht tonsillektomierten. Auf die Entstehung der Herzkomplikationen hat die Entfernung der Tonsillen keinen Einfluß. Ebensowenig auf die Entstehung der Chorea. *Schiff.*

XII. Verdauungsorgane.

Diätbehandlung der Zahnkaries. Von *J. D. Boyd, Drain* und *Nelson.* Amer. journ. ids. child. *38.* 1929. 721.

Verf. beobachteten einen Stillstand der Zahnkaries bei in Behandlung stehenden diabetischen Kindern. Nun wurde dieselbe Diät nicht diabetischen Kindern, die eine Zahnkaries hatten, verabreicht. Insulin wurde diesen nicht gegeben. 70% der Kalorien der Diät wurde durch Fett gedeckt. Auch hier kam es zum Stillstand der Karies. Als zwei von diesen dann eine freie Auswahl der Nahrung erlaubt wurde, entwickelte sich bei ihnen eine schwere Zahnkaries. Bedeutsam ist auch die reichliche Vitaminzufuhr. Die Zahnkaries ist nach Ansicht der Verf. ein Nährschaden. *Schiff.*

Sublingualitis epidemica. Von *J. Bauer.* Klin. Wschr. 1930. S. 117.

Verf. beobachtete während der kältesten Jahreszeit 15 Fälle von Schwellung der sublingualen Speicheldrüse mit geringer Temperatursteigerung, darunter zwei Erwachsene. Zwölfmal handelte es sich um Geschwister. Subjektive Beschwerden beim Kauen und Sprechen. Dauer etwa 4 Tage. Inkubationszeit zwischen 10 und 26 Tagen. Keine Identität mit Mumps, den mehrere erkrankte Kinder bereits überstanden hatten. *Kochmann.*

Ösophagusstenose im Kindesalter. Von *W. Sheldon.* Arch. of Disease in Childh. Nr. 24. Dez. 1929. S. 347.

Schilderung des klinischen Verlaufs von 10 Fällen mit angeborener Ösophagusstenose in Höhe des 7. Brustwirbels. Es wird dauernde flüssige Ernährung an Stelle der oft schädlichen Sondenbehandlung empfohlen. Im Anschluß daran werden 2 Fälle von angeborener Stenose in Höhe des Zwerchfelldurchtritts mitgeteilt. *Erna Lewy.*

Bestimmung des Basen- und Chlorgehaltes, ferner der freien und Gesamtsäure im Mageninhalt. Von *Stokes, Stephenson* und *Carrett.* Amer. journ. dis. of child. *37.* 1929. 565.

Die Untersuchungen wurden an sieben 3—9jährigen Kindern, bei welchen aus therapeutischen Gründen eine Magenfistel angelegt wurde, ausgeführt. Zur Kontrolle wurden die Untersuchungen auch bei einem Erwachsenen angestellt und schließlich bei neugeborenen Kindern.

Verf. fanden bei den Kindern mit Magenfistel, daß die Basenkonzentration, in Milligrammäquivalenten ausgedrückt, höher liegt als die des Cl. Das umgekehrte Verhalten wurde beim Erwachsenen beobachtet. Beim Neugeborenen im Hunger fanden Verf. eine hohe Azidität, die dafür spricht, daß der Magensaft reichlich freie HCl enthält. Ferner fanden sie einen Überschuß an Basen. *Schiff.*

Untersuchungen mit der fraktionierten Magenausheberung. Die Wirkung des Atropins auf die Magensekretion. Von *Emil Kellermann*-Pécz. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 1/2. S. 67. 1929.

Kleine Atropindosen (0,5 mg) vermindern die Sekretmenge und die Azidität. Die freie Salzsäure stärker als die GA. Große Dosen (2mal 1 mg) bewirkten verlängerte Entleerungszeit und gleichmäßige Herabsetzung der GA und der freien HCl; die Sekretmenge wurde nicht vermindert wohl infolge der Entleerungshemmung. Bei schweren Magenveränderungen fand sich vereinzelt paradoxe Reaktion. Die Atropinwirkung erstreckte sich sowohl auf die Nüchtern- wie auf die Digestionsphasen. *Warburg.*

Über den Einfluß des Spinats auf die Magensekretion. Von *Karl Haug*-Berlin. Arch. für Verdauungskrankh. H. 1—2. S. 20. 1929.

In 71 Versuchen an 27 Patienten wurde eine starke Steigerung der Salzsäureproduktion und der Sekretmenge durch Spinatsuppe sowie (weniger intensiv) durch einen wässerigen Extrakt aus 100 g Spinat festgestellt; der Effekt war geringer bei Superaziden als bei Sub- und Normaziden. In seiner Wirkung steht der Spinat zwischen dem weniger wirksamen Koffeinprobetrunk und dem stärkeren Histamin. Im Gegensatz zum letzteren wurde der Kurvenverlauf beim Spinat durch ½ mg Atropin gehemmt. Isoliertes neutrales Spinatsaponin rief HCl-Bildung in einem nach Koffein anaziden Falle hervor. Trotz der gegenüber dem Boas-Ewald-Frühstück intensiveren säureweckenden Wirkung kommt der Spinat aus chemischen und physikalischen Gründen als Probefrühstück nicht in Betracht. *Warburg.*

Pylorotonie. Studie über das Wesen des sogen. Pylorospasmus beim Erwachsenen. Von *Walter Ruhmann*-Berlin. Med. Klin. 1930. Nr. 10.

Der Pförtnerring ist ein sogenannter Tonusmuskel. Er unterliegt als solcher besonderen Gesetzen. Seine tonische Geschlossenheit ist der physiologische Zustand der Ruhe; nur in der Eröffnung leistet er Arbeit. — Wie etwa der Schließmuskel einer Muschel sich im tonischen geschlossenen Zustand in Ruhe befindet. — Es wird also bei der funktionellen Sperre des Magenausganges (als abwehrreaktive Begleiterscheinung bei entzündlichen Vorgängen an der Magenschleimhaut) nicht ein Dauerspasmus, sondern ein lähmungsartiger Ruhezustand des Pförtners angenommen. Dieser tonische Ruhezustand wird als „Pylorotonie" bezeichnet. — Die meist anzutreffende Verbindung von Pförtnersperre und Schlaffmagen wird als „pylorotonisch-astolisches Magensyndrom" bezeichnet. Adrenalin erzeugt eine Abnahme der Peristole und pylorische Hemmung. Ebenso erzeugt Atropin eine deutlich verminderte Pylorusreaktion, das heißt der Pylorus befindet sich länger und anhaltender im tonischen Ruhezustand. Vagusreizung mittels Cholin hebt den Hemmungszustand auf, es kommt zum Nachlassen des Tonus im Pförtner und zur Peristaltik und erhöhter Wandspannung. *W. Bayer.*

Der intestinale Infantilismus (Cöliakie). Von *Fanconi.* Klin. Wschr. 1930. S. 553.

Die Cöliakie muß von der chronischen Kolitis unterschieden werden. Jene ist eine Störung der Dünndarmfunktion, diese spielt sich im Dickdarm ab. Bei der Cöliakie kann es zu einer hämorrhagischen Diathese kommen, wenn die Nahrung arm an C-Vitamin war (Hypothrombinämie). Bei der Cöliakie besteht Demineralisation und intermediäre Azidose. Regelmäßig ist Hypophosphatämie nachzuweisen, bis zu 0,77 mg-%. Weniger regelmäßig ist

die Hypokalzämie. Es genügt nur eine geringe Ernährungsstörung, um toxische Zustände herbeizuführen. Der Krankheit liegt eine konstitutionelle Minderwertigkeit unbekannten Charakters zugrunde, doch kann sie durch Infekte und alimentäre Schädigungen, auch durch Askariden hervorgerufen, mindestens begünstigt werden. Die Prognose hat sich wesentlich gebessert seit der Einführung der Früchte-Gemüse-Diät. Zucker- und Mehlspeisen sollen in den ersten Wochen ganz weggelassen werden, Eiweiß nur in Form von Buttermilch, Leber und Quark. Bei interkurrenten Verschlechterungen der Verdauung genügt gewöhnlich ein Hungertag, um die schlechten Stühle und die Appetitlosigkeit zu beseitigen. Die fast regelmäßige Anämie wird am sichersten mit Ferrum reductum geheilt. Vigantol verhütet die bei der Heilung der Cöliakie fast immer auftretende Rachitis. Vor zu energischer antirachitischer Behandlung wird aber gewarnt. Die bei Cöliakie häufig bestehende Osteoporose beruht nicht auf Mangel an D-Vitamin. Das gute Gedeihen der Patienten bei der Früchte-Gemüse-Kur beweist die Unhaltbarkeit der geltenden Anschauung über das Eiweißminimum. Knapp 1 g vegetabilisches Eiweiß pro Kilogramm genügten für die Genesung und intensives Wachstum.

Kochmann.

Die Behandlung der Darminvagination im Kindesalter — ein Mahnwort zur Frühdiagnose. Von *H. Kleinschmidt*-Hamburg-Eppendorf. Med. Klin. 1930. Nr. 14.

Der gute Erfolg der dänischen Autoren mit der unblutigen Behandlungsart der Invaginationen erklärt sich aus dem rechtzeitigen Einsetzen der Behandlung an sich. Das Schicksal der Kinder hängt von der frühzeitigen Diagnose und dem frühzeitigen Behandlungsbeginn ab. Sowohl die blutige, als auch die unblutige Taxis haben innerhalb der ersten 24—30 Stunden gute Resultate.

W. Bayer.

Die Hämotoporphyrinprobe in der Diagnostik okkulter Blutungen. Von *M. Altmann* und *A. Kallner*-Berlin. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 3—4. S. 169. 1929.

Die spektroskopischen Blutnachweismethoden haben vor den Farbstoffproben Benzidin-Pyramidon den Vorzug der Eindeutigkeit und vermögen auch Abbauprodukte des Hämoglobins zu erfassen, die keine Oxydasereaktion mehr geben. Stuhluntersuchungen in 26 Fällen mit der Snapperschen Hämatoporphyrinprobe ergaben in 22 Fällen positives Resultat nach Negativwerden der Farbstoffproben. In einem weiteren Falle war der Blutnachweis nur spektroskopisch durchführbar (die Snappersche Methode beruht auf der Extraktion des mit Azeton verriebenen und ausgewaschenen Stuhles mit einer Eisessig-Eisäthermischung 1:3. Das mit 5%iger HCl und etwas Äther versetzte Filtrat gibt in der unteren wässerigen Schicht das Spektrum des salzsauren Hämatoporphyrin).

Warburg.

Beiträge zum Studium über die Bedeutung der Blutdrüsen für den Verdauungstrakt. Die Wirkung von Adrenalin und Insulin auf die Sekretion des Dünndarmsaftes. Von *B. A. Schazillo*-Odessa. Arch. für Verdauungskrankheiten H. 3/4. Bd. 45. S. 264. 1929.

Subkutane Injektion von Adrenalin sowie von Insulin hatten eine steigernde Wirkung auf die Dünndarmsaftproduktion. 1—2 Stunden nach Fütterung mit Fleischextrakt wurde eine solche Wirkung beim Adrenalin nur nach intravenöser Applikation erzielt.

Warburg.

Bluttransfusionen zur Behandlung der Colitis gravis. Von *H. Strauß*-Berlin. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 5—6. S. 285. 1929.

Verf. hat in 2 Fällen, darunter bei einem 16jährigen Mädchen, das seit 3 Jahren krank war, mit großen Bluttransfusionen (4—500 ccm) Aufhören der Durchfälle und Wegbleiben von Schleim und Blut in den Stünlen erzielt. Als Erklärung erwägt er den Einfluß der Zufuhr immunisatorisch wirksamer Stoffe auf den wahrscheinlich zugrundeliegenden infektiösen Prozeß und empfiehlt Prüfung in weiteren Fällen. *Warburg.*

Neue Fälle von ulzerativer Kolitis, die durch Spülung des Kolons mittels Darmschlauches auf dem oralen Wege behandelt worden sind. Von *Max. Einhorn*-Neuyork. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 1—2. S. 1. 1929.

Verf. empfiehlt bei ulzerativer Kolitis Waschungen mittels des per os eingeführten Darmschlauches unter Anwendung von Kalzium-, Karbonat-, Merkurochrom- und Iathrenlösungen. Bericht über 4 Fälle, von denen 3 nach 2—3wöchentlicher Spülung beschwerdefrei blieben. *Warburg.*

Sur la péritonite plastique serpigineuse. (Die plastische serpiginöse Peritonitis.) Von *L. Morquio.* Arch. de Méd. des Enf. Paris. April 1929. H. 4.

Im Anschluß an 4 Fälle der französischen Literatur berichtet *M.* über 2 Fälle eigener Beobachtung von serpiginöser plastischer Peritonitis, die einmal unmittelbar nach einer Typhuserkrankung mit Perforation, ein andermal im Anschluß an einen Stoß gegen den Bauch auftrat. Es scheint sich um eine individuelle Reaktion zu handeln, die in der zweiten Kindheit (12 und 11 Jahre) beobachtet wird. Wegen des Verlaufs der Erkrankung muß auf das Original hingewiesen werden. *Hertha Heinrich*-Berlin.

Zum Nachweis der Eier von Taenia saginata im menschlichen Stuhl. Von *Farkas* und *Lauda.* Wien. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 1—2. S. 124. 1929.

An festen Stühlen Tänienkranker finden sich weißliche Flecken von Linsengröße, die aus Massen von Tänieneiern mit ihrer Embryonalhülle bestehen. Sie stammen von nekrotischen Partien der abgestoßenen Proglottiden. Der Befund bietet eine Erklärung für das Freiwerden der Tänieneier aus dem ausführungsgangslosen Wurmuterus. *Warburg.*

Über die Beziehung der Biologie und Entwicklungsgeschichte des Spulwurmes zur Askaridiasis und über eine gefahrlose bequeme Abortivkur (ohne Berufsstörung). Von *Gockel*-Aachen (Bad). Arch. für Verdauungskrankheiten Bd. 46. H. 1—2. S. 63. 1929.

Nach kurzem Überblick über die Füllebornschen Untersuchungen zur Biologie des Askaris und seinen Kreislauf im menschlichen Körper empfiehlt Verf. eine Abortivkur mit Kapseln, deren jede 3,344 gtt. Oleum chenop. puris., 0,25 Ol. menth. piper. puris. und 0,1 Thymol enthält; letzteres wegen seiner Fähigkeit, auch in die Eischale einzudringen. Kinder von 4—8 Jahren erhalten 8 Tage lang jeden 2. Tag eine Kapsel, von 8—12 Jahren 4 Tage lang täglich eine Kapsel, von 12—16 Jahren ebenso täglich 2 Kapseln, Frauen täglich 3, Männer täglich 4 Kapseln. Eine Stunde nachher 1—2 Eßlöffel pulv. liqu. comp. Für täglichen Stuhlgang muß eventuell durch Klistiere gesorgt werden. Nach 8 Tagen nötigenfalls Wiederholung der Kur. Die Kapseln erscheinen als Gocklin-Spulwurmperlen im Handel (Dr. *König,* Aachen). *Warburg.*



Auf den Bahnen zur funktionellen Diagnostik der Bauchspeicheldrüse. Von *W. S. Simnitzky* und *N. G. Mamisch*-Kasan. Arch. für Verdauungskrankheiten. Bd. 45. 1—2. S. 50. 1929.

Verf. gelang es, mittels Zufuhr starksaurer Molke durch den Duodenalschlauch ein reines Pankreassekret zu erzielen. Das Fehlen von Galle- und Magensaftbeimengungen erklären sie durch Ausbleiben des Gallenreflexes und Verschlußwirkung auf den Pylorus. Während das so gewonnene Pankreassekret qualitativ geringwertig war (geringer Fermentgehalt), wurde bei gleichzeitiger subkutaner Insulinzufuhr (10 Einheiten) ein fermentreiches Sekret erzielt. *Warburg.*

Erfahrungen über epidemischen Ikterus (sogenannten Icterus catarrhalis). Von *Arvid Wallgren.* Acta Paed. Vol. IX. Suppl. II. 1. Febr. 1930.

Die alte Auffassung des Icterus catarrhalis als Retentionsikterus, hervorgerufen durch einen unspezifischen Duodenalkatarrh mit Verstopfung der Choledochusmündung durch Schleim ist von den meisten Forschern verlassen worden. Statt dessen wird als Ursache des Leidens eine parenchymatöse Hepatitis angesehen, die durch ein spezifisches Virus hervorgerufen wird, und die Bezeichnung Meulengrachts Hepatitis epidemica empfohlen. Eine bedeutende Häufung der Fälle von Gelbsucht in Gotenburg in den Jahren 1925/26 zeigte, daß man hier von einer Kinderkrankheit sprechen kann; das Maximum der Erkrankungen fällt in das 5.—10. Lebensjahr. Sie scheint eine spezifische Immunität zu hinterlassen, während im höheren Alter wohl eine gewisse Resistenz vorhanden scheint. Die Verteilung auf beide Geschlechter ist ungefähr gleich.

Am häufigsten tritt epid. Hepatitis im Herbst und Winter auf. Der Infektionsmodus spricht gegen eine alimentäre Übertragung. Die Inkubationszeit betrug 7 Tage bis $5^1/_2$ Wochen, im allgemeinen 2—4 Wochen. Alle Versuche, das Virus selbst nachzuweisen, schlugen fehl. Es dürfte sich um ein Ultravirus handeln. Die Prodromalsymptome, wenn überhaupt vorhanden, sind Appetitlosigkeit und Erbrechen und als Lebersymptome aufzufassen. Sie sind indes nicht Ausdruck der Cholämie.

Das nächsthäufige Symptom ist eine Mattigkeit und Schläfrigkeit, die sich bis zu einer solchen Somnolenz steigern kann, daß die Kinder unter der Diagnose Typhus oder Meningitis eingeliefert wurden. Seltener bestehen Magenbeschwerden. Fieber ist ein inkonstantes Prodromalsymptom. — Bisweilen kombinieren sich die angeführten Erscheinungen mit anderen Infektionen der oberen Luftwege, Angina, Nasopharyngitis, Otitis, selbst Pneumonie.

Das Intervall zwischen Prodromen und Ikterus schwankt zwischen einem Tag und einer Woche. Die Verfärbung des Harns wird oft schon vor der der Haut bemerkt. Die Absperrung der Galle vom Darm pflegt keine vollkommene zu sein. Der Ikterus entsteht nicht infolge einer mechanischen Gallenretention, sondern infolge Unfähigkeit der Leber, die im Blut angehäuften Bestandteile auszuscheiden. Die Krankheit dauert zwei, höchstens drei bis vier Wochen. Aber selbst, wenn der Ikterus verschwunden und im Harn kein Gallenfarbstoff mehr nachweisbar ist, kann die Lebervergrößerung noch länger bestehen bleiben. Milzvergrößerung fand sich nur bei den wenigen, schwereren Fällen. Ein chronischer Verlauf unter Neuauftreten von Gelbsucht nach ikterusfreien Intervallen dürfte auf Exacerbationen einer weiterbestehenden Hepatitis beruhen, wofür auch das Fehlen neuer Prodromalerscheinungen spricht.

Komplikationen wurden sehr selten beobachtet, und zwar zweimal hämorrhagische kleinfleckige Exantheme und ein paarmal Nephritis; das pathologisch-anatomische Bild war das der parenchymatösen Hepatitis mit lebhafter Regenerationstendenz. Eine Verstopfung des Ductus choledochus fehlte. Mächtige Drüsenschwellungen in der Umgebung der großen Gallenwege an der Leberpforte können jedoch den intermittenten Gallenfluß bei der Krankheit erklären.

Die Prognose der Krankheit ist im allgemeinen günstig. Eventuell weist eine Anschwellung der Milz im akuten Stadium auf einen schwereren Verlauf hin. Therapeutisch ist das Fettverbot unbegründet, dagegen wurde eine Entlastung des Leberparenchyms durch Einschränkung der Eiweißzufuhr angestrebt und zahlreiche kleine Mahlzeiten verordnet. Der Stuhlgang wurde durch Karlsbader Salz reguliert; absolute Bettruhe als auch geistige Ruhe sind dringend geboten. *Erna Lewy.*

Zur Analyse des Ikterus. Von *Th. Brugsch*-Halle. Med. Klin. 1930. Nr. 12.

Brugsch unterscheidet folgende Ikterusformen: Den Rubinikterus (gelbrotbraunes Kolorit), den Verdinikterus (gelbgrün oder grünes Kolorit), den Flavinikterus (gelbes) und den Melasikterus (braunes Kolorit). Der Bilirubinikterus findet sich bei allen hepatotoxischen Formen mit Acholerese oder Hypocholerese, es handelt sich um eine Bilirubinfärbung der Haut. Der Verdinikterus beruht auf einer Kolorierung der Haut durch Biliverdin. Er findet sich nur bei mechanisch bedingtem Ikterus; hierbei wird das Bilirubin der Galle in den Gallenwegen eingedickt und zu Bilirubin oxydiert und kommt in dieser Form zum Übertritt ins Blut. Der Flavinikterus ist durch das indirekte Bilirubin im Blute und in den Geweben charakterisiert, er findet sich beim hämolytischen Ikterus, beim Icterus neonatorum, bei der Anaemia gravis usw. Der Melasikterus findet sich dann, wenn der Ikterus in ein kachektisches Stadium tritt. — Ein zweites Unterscheidungsmerkmal der Ikterusformen ist der Ausfall der intradermalen Ferrizyankalireaktion. Der positive Ausfall zeigt absolute oder relative (beim Icterus neonatorum) Insuffizienz der Leber an, das heißt die Leberzelle ist gestört in ihrem Vermögen, den Blutfarbstoff zu Bilirubin und Ferro abzubauen und auszuscheiden. — Der Begriff des dermatogenen Subpressionsikterus wird zurückgenommen, da es sich gezeigt hat, daß die Eisenmengen, die in der Haut gestapelt liegen, nicht genügen, um den gesamten Blutzerfall bei der betreffenden Ikterusform zu erklären. Die Leber bleibt doch der Hauptort des Blutzerfalls. *W. Bayer.*

Syphilis hepatis tarda. Von *Antic*-Belgrad. Arch. für Verdauungskrankh. Bd. 45. H. 1—2. S. 101. 1929.

Die Formen der Spätlues der Leber werden besprochen an Hand von drei Krankengeschichten, darunter der eines 14 jährigen Knabens mit Leberzirrhose auf hereditärer Basis. *Warburg.*

Nicht parasitäre Leberzysten. Von *Stoesser* und *Wangensteen*. Amer. journ. dis. child. *38*. 1929. 241.

2 Fälle werden mitgeteilt. Therapie: operativ. *Schiff.*

XIII. Respirationsorgane.

Allergische Bronchitis. Von *George L. Waldbott*. Klin. Wschr. 1930. S. 220.

Verf. trennt die „paraasthmatische" Bronchitis (unspezifische Bronchitis, Pertussis, Tuberkulose, Bronchiektasen können asthmaartige Erscheinungen

hervorrufen) von der echten asthmatischen Bronchitis, die durch allergische Vorgeschichte, Heredität, positive Hautreaktionen auf Allergene, Eosinophilie und Ansprechbarkeit auf Adrenalin charakterisiert ist. Er unterscheidet drei Unterarten der asthmatischen Bronchitis: die allergische Bronchitis, charakterisiert durch plötzlichen Ausbruch, spastischen trockenen Husten, Nachweisbarkeit von Allergenen, Eosinophilie des Sputums, prompte Wirksamkeit des Adrenalins, Spasmus und Rötung des oberen Bronchialbaums, im Röntgenbild stark vergrößerte Hilusdrüsen; dann die interkurrente Bronchitis des allergischen Patienten, die durch Infektionen hervorgerufen wird (vorwiegend hämolytische Streptokokken und Pneumokokken), Adrenalin erfolglos, gute Erfolge der Vakzinebehandlung, in manchen Fällen ist die operative Beseitigung krankhafter Veränderungen in der Nase erfolgreich; schließlich die postasthmatische Bronchitis, Folgezustand des Asthma in Form von Bronchiektasen und Emphysem, im Sputum oft Charcot-Leydensche Kristalle und eosinophile Zellen, keine Wirkung des Adrenalins und von Vakzinen, wirksam zuweilen Erweiterung der Bronchialstrikturen mit dem Bronchoskop. — Alle drei Formen kommen auch schon bei Kindern vor. *Kochmann.*

Bericht über die Behandlung von Asthma mit Tuberkulin. Von *T. M. Ling* (St. Thomas-Hospital). The Lancet 10. Nov. 1928. S. 972.

Wenn auch Verf. nicht die Erfolge sieht, die der Urheber der Methode für sich in Anspruch nimmt, so hat er doch eine Verminderung der Häufigkeit und Intensität der Anfälle beobachtet und möchte das Tuberkulin in die Reihe der Behandlungsmittel des Asthmas eingereiht wissen. *Robert Cahn.*

Die Physiologie der Atelektase. Von *J. Henderson.* Journ. amer. med. assoc. *93.* 1929. 96.

CO_2-Inhalation erweitert die Bronchien und fördert die Durchlüftung der Lungen. — Sie wird zur Prophylaxe postoperativer Atelaktasen empfohlen. *Schiff*-Berlin.

Über ein wenig bekanntes Phänomen bei der Lungenentzündung der Kinder. Von *A. F. Canelli.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Die Diagnostik der kindlichen Lungenentzündung ist manchmal, besonders beim Fehlen aller physikalischen Zeichen, recht schwer.

Das Weilsche Zeichen erleichtert die Diagnose der Pneumonie. Es besteht im partiellen oder totalen Fehlen der Thoraxexpansion in der subklavikulären Region der von der Pneumonie ergriffenen Seite, gleichgültig, ob die Pneumonie im Ober-, Unter- oder Mittellappen lokalisiert ist. Man untersucht auf das Weilsche Zeichen durch Inspektion, Palpation oder am besten durch Sphygmographie.

Das Weilsche Zeichen ist sehr konstant und ist schon beim ersten Beginn einer Pneumonie positiv.

Die Pathogenese dieses Zeichens ist dunkel, und der Verf. kann auch keinerlei befriedigende Erklärung für dieses Phänomen geben. *K. Mosse.*

Die Behandlung des Empyems mit Optochin. Von *P. Woringer*-Straßburg. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Bei der Behandlung des Pneumokokkenempyems und nur bei diesem hat sich die Behandlung mit Optochin ausgezeichnet bewährt. Besonders in den zwei ersten Lebensjahren sank unter dieser Behandlung die Mortalität recht erheblich. Bei einer Reihe von Fällen trat Heilung schon nach der ersten In-

jektion ein, das Exsudat wurde steril und resorbierte sich schnell. Bei anderen Fällen kam es nur zu einer Sterilisierung des Exsudats. Hier fiel das Fieber schnell und der Allgemeinbefund besserte sich. Versager der Methode wurden auch beobachtet. *K. Mosse.*

Die Pleuraempyembehandlung bei Kindern der ersten Lebensjahre und die Stachelheberdrainage nach Prof. Drachter. Von *A. Haas.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Beschreibung eines von *Drachter* angegebenen „Stachels" (kurzer gebogener Troikart mit Flügeln), der statt eines Schlauches bei der Bülauschen Heberdrainage in den Pleuraraum eingeführt wird. Die Mortalität bei 18 Fällen von Empyemen (davon 9 Säuglingsempyeme) betrug nur 22%. Die Empyeme der Kinder unter 2 Jahren sind meist sympneumonisch und daher besonders gefährlich. *Unshelm.*

Beitrag zur Behandlung der eitrigen Pleuritis im Kindesalter. Von *L. V. Blanco, C. I. Manzoni* und *M. Echegaray.* Arch. Amer. de Med. 1930. Bd. VI. Nr. 1.

Eitrige Pleuritiden bei Kindern sollten erst operiert werden, wenn der Erreger seine Virulenz verloren hat. Dies wird am schnellsten und wirksamsten durch Behandlung mit Autovakzine erreicht. Die Rippenresektion mit Pleurotomie hat sich als Operationsmethode am besten bewährt, da hierdurch eine ausreichende Drainage ermöglicht wird. Größte Sorgfalt ist auf die richtige Anästhesierung und Ernährung, besonders bei Säuglingen, zu verwenden. Verf. berichtet über 4 Fälle, von denen 3 in der angegebenen Weise nach Vorbehandlung mit Autovakzine operiert wurden. Im 4. Fall genügte die Autovakzinebehandlung, um eine Operation überflüssig zu machen.

Grasreiner-Gelsenkirchen.

Die experimentelle Erzeugung von Lungenabszessen. Von *E. Cutler.* Amer. journ. dis. child. 1929. *38.* 683.

Am sichersten sind im Tierversuch Lungenabszesse durch infizierte Embolien zu erreichen. Aspiration verschiedener Bakterien hat nur dann einen Lungenabszeß zur Folge, wenn Bronchialstenose und dementsprechende Atelektase besteht. *Schiff.*

Ruptur eines Bronchus mit subkutanem Emphysem von einem tracheobronchialen Drüsenpaket ausgehend. Von *F. Rossi*-Cremona. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Ein 2½ jähriges Kind erkrankt plötzlich unter den Erscheinungen einer Bronchopneumonie, mit hohem Fieber, intensiver Atemnot und bellendem Husten. Nach 2 Tagen entwickelt sich ein subkutanes Emphysem vom Hals bis zum Bauch. Die Diagnose auf tracheobronchiale und hiläre Drüsenerkrankung wird röntgenologisch geklärt. Einige Tage verlaufen bei schlechtestem Befinden, dann vermindert sich allmählich der Umfang des Emphysem, am siebenten Tage beginnt unter Schwankungen die hohe Temperatur allmählich zur Norm abzusinken. Die bronchopneumonischen Erscheinungen am linken Unterlappen weichen nur sehr langsam. Eine letzte Röntgenuntersuchung nach Verschwinden des Emphysems läßt das große, massive Drüsenpaket vermissen, das bei der ersten Untersuchung in der Gegend des linken Hilus zu sehen war.

Der Krankheitsprozeß läßt sich etwa so erklären: Es bestand bei dem Kind eine tracheo-bronchale und hiläre Adenopathie mit peribronchialen Ver-

wachsungen und Verkäsung. Durch Bersten eines Bronchus entleerte sich durch diesen der Inhalt des käsigen Abszesses und es kam zur sekundären Pneumonie und subkutanem Emphysem.

Das Interesse des Verf. wandte sich diesem Falle zu, weil vom ersten Anfang bis zum Ende röntgenologische Kontrolle dieses Falles stattgefunden hat. *K. Mosse.*

Über die Untersuchung von Pleuraadhäsionen im durchfallenden Licht. Von *Kurt Heine* (Direktorialabteil. d. Eppendorfer Krankenhauses). Beitrag zur Klinik d. Tbc. 73. 263. 1930.

Die Untersuchung von Pleuraadhäsionen mit Hilfe eines Beleuchtungs- und eines Beobachtungs-Thorakoskops kann wichtige Aufschlüsse liefern: Gefäßeinschlüsse, Kavernenausläufer werden sichtbar. Die dünnste Stelle des Stranges, die für die Durchtrennung am geeignetsten ist, läßt sich feststellen. Gelingt die Durchstrahlung nicht, so soll man mit der Durchbrennung zurückhaltend sein, da im Strang dann möglicherweise Lungengewebe oder dicke Bindegewebszüge vorhanden sind. *Opitz*-Berlin.

Die hauptsächlichen Formen der beginnenden Lungentuberkulose beim Kinde und ihre Diagnose. Von *P. F. Armand-Delille*-Paris. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Macht man bei Kindern Tuberkulöser regelmäßig Röntgenplatten, so finden sich bei einer großen Zahl von Fällen vor Auftreten typischer klinischer Zeichen lokalisierte Infiltrationen in einzelnen Lungenlappen. Der positive Bazillenbefund ist bei diesen Fällen außerordentlich häufig, wenn man in dem durch Spülung entleerten und homogenisierten Nüchternmageninhalt sucht. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen dieser Arbeit, die an einem durch lange Zeit röntgenologisch verfolgten Material vorgenommen wurden, müssen im Original nachgelesen werden. *K. Mosse.*

Erfahrungen bei 600 Phrenikusoperationen. Von *Wirth* und *Köhn von Jaski.* Beitr. z. Klinik d. Tbc. 73. 1. 1929.

Indikationen: 1. Ergänzungsoperation für Pneumothorax und Thorakoplastik. 2. selbständige Operation nicht nur bei Unterlappen, sondern auch bei Oberlappenprozessen. Selbst große Spitzenkavernen können lediglich durch diesen Eingriff verschwinden. Als Ersatz für den Pneumothorax kommt die Exhairese in den Fällen in Frage, wo regelmäßige Nachfüllungen unmöglich sind. Ferner ist sie bei eingehendem Pneumothorax indiziert, wenn sich die Lunge nicht genügend ausdehnt. Allmählich sind die Verf. überhaupt dazu übergegangen, die Exhairese statt des Pneumothorax durchzuführen und letzteren erst anzulegen, wenn die Exhairese bei 1—2monatiger Beobachtung nicht den gewünschten Erfolg brachte. Ein Sondergebiet für die Indikation zur Exhairese sind Bronchiektasen, Lungenabszesse, hartnäckige Pleuritiden mit Beschwerden und vor allem dopppelseitige Lungentuberkulose, wo Pneumothorax oder Thorakoplastik nicht in Frage kommt. Und zwar wird durch eine auf der schwerer erkrankten Seite durchgeführten Zwerchfellähmung auch die andere Seite häufig günstig beeinflußt. Die Erfolge und das Ergebnis der Nachuntersuchungen, die sehr eingehend behandelt werden, sind im Original nachzulesen. Kontraindikationen: Darm- und Nierentuberkulose, degenerative Nierenerkrankungen und dekompensierte Herzfehler. Die Kombination der Phrenikusexhairese mit Röntgentiefenbestrahlungen hat sich bewährt. *Opitz*-Berlin.

XIV. Harn- und Geschlechtsorgane.

Klinische und histologische Untersuchungen an 2 Fällen von angeborener Zystenniere. Von *B. Trambusti.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Bei den vom Verf. beschriebenen Fällen handelt es sich um 2 Kinder, die nur ganz kurz gelebt haben, da die hochgradige Veränderung beider Nieren mit dem Leben nicht vereinbar war.

Als Ursache der Zystenniere muß man eine fötale Mißbildung annehmen, und zwar wahrscheinlich an den Ästen des primitiven Gefäßsystems der Urniere. Schon die Tatsache, daß beim gleichen Individuum neben der Zystenniere noch andere Mißbildungen sehr häufig vorkommen, spricht dafür, daß es sich um eine Hemmungsmißbildung handelt.

Die ausführlichen histologischen Untersuchungen eignen sich nicht zum Referat. *K. Mosse.*

Uretherstrikturen im Kindesalter. Von *F. Campbell* und *Lyttle.* Journ. amer. med. assoc. *92.* 1929. 544.

Bericht über 74 Fälle. Harnstauung begünstigt die Infektion der Harnorgane. Die häufigste Ursache der Harnstauung ist die Verlegung des Urethers. Bei 2420 Sektionen fand man in 47 Fällen eine Verlegung des Urethers bei Kindern (ca. 2%). In vier Fünftel dieser Fälle bestand eine Infektion des Harnapparates. Verf. besprechen nur die Fälle von Pyurie, die trotz Behandlung über 6 Wochen lang bestehen bleiben. Die Uretherverlegung kann angeboren oder erworben sein, intra- oder extraurethral. Die intraurethrale Verlegung kann bedingt sein durch Striktur inklusive Klappenbildung, Steine, Verdoppelung des Harnleiters, abnorme Insertion des Urethers, Spasmen durch Zysten im Harnleiter. Als Ursache der extraurethralen Verlegung kommen in Betracht den Urether kreuzende Gefäße, Bindegewebsstränge, entzündliche Vorgänge oder Tumoren in der Nähe des Urethers.

Intraurethrale Verlegung. Strikturen: Mehr als in der Hälfte der Fälle kommen diese für die Harnstase in Betracht. Meist sind sie angeboren. Sie kommen ein- und doppelseitig vor.

Steine können auch den Harnleiter verlegen und zur Pyurie führen.

Knickung des Urethers sahen Verf. bei Ektopie und Nierenptose. Sie sind meist angeboren. Verf. beobachteten 2 solche Fälle.

Spasmen des Urethers sahen Verf. in 8 Fällen.

Extraurethrale Verlegung. Aberrierende Gefäße wurden in 7 Fällen beobachtet.

Periurethrale Sklerose wurde bei einem 5 Monate alten Kind gesehen. Bei einem Kinde führte ein großer Tumor des Abdomens zur Verlegung des Harnleiters.

Die Symptomatologie entspricht der sogenannten Pyurie. Beginn mit einem Infekt der oberen Luftwege oder mit gastro-intestinaler Störung. Nur die urologische Untersuchung ermöglicht die Diagnose. Die Therapie richtet sich nach dem urologischen Befund. *Schiff*-Berlin.

Zur Bakteriologie der pseudogonorrhoischen Vulvovaginitiden beim Kinde und zur Frage der Häufigkeit gonorrhoischen Scheidenkatarrhs im Kindesalter. Von *K. W. Clauberg,* Hauptgesundheitsamt der Stadt Berlin. D. med. Wschr. 1930. Nr. 13.

Für diejenigen, die die Gonorrhoe unter Kindern für weit verbreitet halten, eine sehr beherzigenswerte Arbeit. Für diejenigen, die die Gonorrhöe

bei Kindern für eine seltene Erkrankung halten, ist die Arbeit ein Fundament für ihre Anschauung.

Zur Klarstellung klinisch gonorrhöeverdächtiger Scheidenkatarrhe mit fraglichem Ausstrichbefund muß das Kulturverfahren herangezogen werden. Unter fraglichem Abstrichbefund wird verstanden, wenn folgende Forderungen für die Diagnose Go. nicht erfüllt sind: „Vorhandensein typischer gramnegativer, kapselfreier Semmelkokken von durchweg gleicher Größe wie Färbbarkeit, in intrazellulärer Haufenlagerung und Fehlen oder zumindest starkem Zurücktreten anderer Mikrobenarten". Zur Untersuchung gelangten Vaginal-, Urethral- und verschiedentlich auch Rektalabstriche von 71 Mädchen, die als go-verdächtig bezeichnet waren. Bei keinem einzigen Kinde konnten Gonokokken gezüchtet werden! An anderen gramnegativen Mikroben wurden gefunden: 33mal in der Scheide und 2mal in der Harnröhre den Influenzabazillen ähnliche Keime und 37mal in der Scheide und 7mal in der Harnröhre pleomorphe Diplokokkoide. Die ersteren sind hämophile, unbewegliche, multiforme Gebilde; die letzteren zeigen beträchtliche Größenunterschiede Kapselandeutung, Stäbchen-, auch Semmelform, extra- wie intrazellulär gelagert. — Die Gonokokkenätiologie kindlicher Scheidenkatarrhe ist eine Seltenheit. Die Diagnose Go. ist nur mit größter Zurückhaltung zu stellen. *W. Bayer.*

Bakteriämie und Hauterscheinungen bei der Lipoidnephrose. Von *H. Schwarz* und *J. L. Kohn*. Amer. journ. dis. child. 762. *38*. 1929.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Aszitesflüssigkeit ergibt oft einen positiven Befund. Verf. fanden Pneumokokken und hämolytische Streptokokken. Die Hauterscheinungen, die bei der Nephrose manchmal zu sehen sind, können ein dem Erysipel ähnliches Bild zeigen oder urtikariellen und pruriginösen Effloreszenzen gleichen. *Schiff.*

XV. Haut und Lymphknoten.

Untersuchungen über die Blutazidität, besonders beim Säuglingsekzem. Von *K. Scheer*. Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Das Blut Erwachsener ist alkalischer als das von Kindern, dieses wieder alkalischer als das von Säuglingen. Bei fieberhaften Zuständen und bei Fütterung von bestrahlter Milch findet eine Verschiebung nach der alkalischen, bei Verabreichung von Säure nach der sauren Seite statt. Beim Säuglingsekzem wird eine erhöhte Alkalesenz beobachtet und diese in Zusammenhang mit dem Ausbruch der Hauterscheinungen gebracht. *Unshelm.*

Über Epidermolysis bullosa. Von *H. Müller*. Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

4 Kinder einer Mutter erkrankten und starben an Epidermolysis bullosa dystrophica. Eine Heredität war nicht nachzuweisen. *Unshelm.*

Ergosterinnachweis in menschlicher Haut. Von *H. Hentschel* und *L. Schindel*. Klin. Wschr. 1930. S. 262.

Ergosterin kommt in der Haut gemischt mit anderen Sterinen vor. Man kann es in kristallisierten Steringemischen spektro-photometrisch quantitativ nachweisen. Der Ergosteringehalt der Haut Erwachsener betrug im Durchschnitt 0,42%, das Verhältnis von Ergosterin zu Gesamtsterinen 1:238. Die Haut Neugeborener enthält 0,15% Ergosterin. Das Verhältnis von Ergosterin zum Gesamtsterin beträgt hier 1:666. *Kochmann.*

Zur Behandlung der Lymphadenitis acuta im Kindesalter. Von *K. Ochsenius*-Chemnitz. D. med. Wschr. 1930. Nr. 11.

Bemerkungen aus der Praxis für die Praxis. Es werden empfohlen: Lokalanwendung von Einreibungen mit Jodpräparaten (Jodex), Wärmeapplikation (Antiphlogistine — bei initialen Fällen Solluxlampe), bei trotzdem erfolgter Einschmelzung Stichinzision. Wichtig ist die kausale Behandlung, die bei den nuchalen Lymphadenitiden in der Behandlung der retronasalen Anginen besteht. Hier hat sich dem Verf. „bei mehr als 20000 Fällen" die Anwendung von Nasentropfen (Kollargol, Protargol aa 0,1 ad 10,0) bewährt.

W. Bayer.

Die akuten Anginen im Kindesalter. Von *E. Königsberger.* Klin. Wschr. 1929. S. 1458.

Übersicht über die einzelnen Krankheitsbilder. Diagnose und Differentialdiagnose. Keine neuen Gesichtspunkte. *Kochmann.*

Übler Mundgeruch tonsillären Ursprungs und bestimmte ihn hervorrufende Bazillen. Von *A. Castellani*-London. Lancet. 22. März 1930. S. 623.

Aus der großen Zahl der bei Granulomykose aus den Tonsillenpfröpfen nachweisbaren Keime gelang es, 2 besondere Bazillen zu züchten, von denen der unangenehme Geruch ausging. Auch in Fällen nicht nachweisbarer Tonsillenvergrößerung mit unangenehmen Fötor konnten sie aus Abstrichen gezüchtet werden, und zwar auf Agar, der 12—24 Stunden bei 35° C gehalten wurde. Bazillus I ist ein bewegliches, gramnegatives, leicht mit den üblichen Anilinfarben färbbares Stäbchen, desgleichen Bazillus II. Beide Kulturen unterscheiden sich in der Gas- und Säurebildungs-Milchgerinnungsförderung usw. *Erna Lewy.*

Beitrag zur Frage der Lymphogranulomatose. Von *N. M. Nicolaeff* und *I. W. Zimbler.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Kasuistischer Beitrag. Verf. sind der Ansicht, daß die Lymphogranulomatose eine Form der chronischen Sepsis ist. *Unshelm.*

XVI. Skelett und Bewegungsorgane.

Die besondere Stellung der subepiphysären Knochenschicht im Kalkstoffwechsel als eines leicht mobilisierbaren Kalkspeichers. Von *P. György.* Klin. Wschr. 1930. S. 102.

Vigantolüberfütterung wachsender Ratten bei nicht sehr kalkreicher Kost führt zu einer umschriebenen subepiphysären Osteoporose, die allmählich diaphysenwärts fortschreitet. Demnach ist die Vigantolvergiftung nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ von der therapeutischen Vigantolwirkung verschieden. Verf. sieht in der Spongiosa der subepiphysären Knochenschicht ein bewegliches, bei Kalkhunger am leichtesten angreifbares Kalkmagazin des Organismus. *Kochmann.*

Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen des Handgelenkumfanges bei Kindern verschiedener Altersstufen. Von *W. Kornfeld* und *H. Schüller.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Messungen des Handgelenkumfanges von 1000 Kindern. Vom 1. bis zum 10. Lebensjahr sind die Durchschnittswerte bei Knaben größer als bei Mädchen. Entsprechend der Überholung des Wachstums der Knaben durch die Mädchen kehrt sich das Verhältnis im 11. und 12. Lebensjahr um, vom

13. Lebensjahr an haben die Knaben wieder einen größeren Handgelenkumfang. Bei gleichgroßen Knaben und Mädchen ist der Handgelenkumfang bei Knaben stets größer. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Zugrundelegen gleicher Sitzhöhe und Stammgröße. Die Unterschiede des Handgelenkumfanges sind verhältnismäßig klein. Man kann für praktische Zwecke einen gemeinsamen Durchschnitt für beide Geschlechter einsetzen. *Unshelm.*

Über die Behandlung der Knochenbrüchigkeit mit Thymusdrüsenpräparaten. Von *E. Gorter*-Leyden. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Bei 2 Kindern im zweiten Lebensjahr, die vom Verf. beobachtet wurden, fanden sich neben schwerer Anämie und bläulicher Verfärbung der Skleren multiple Knochenbrüche. Weder röntgenologisch, noch blutchemisch war mit Sicherheit die Differentialdiagnose zwischen Rachitis und Osteopsathyrose zu stellen. Jede Form der Rachitisbehandlung erwies sich gegenüber den Knochenveränderungen als wirkungslos. Erst als Thymusdrüsenpräparate verabfolgt wurden, zeigten die Knochen Tendenz zu schneller Heilung.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, diesen guten Heileffekt zu erklären. Daß Beziehungen zwischen Thymus und Knochenwachstum bestehen, zeigen Untersuchungen von *Goldner,* der nach Frakturen die Thymus in erhöhter Tätigkeit fand. *K. Mosse.*

Über eine Familie mit Kurzfingrigkeit. Von *R. Marshall.* Arch. Dis. Childh. Nr. 24. S. 385.

Kurzfingrigkeit wird dominant vererbt. Wiedergabe von Photos und Röntgenaufnahmen eines Kindes, seiner Mutter und seiner Tante. Es fehlen die Mittelphalangen. Urgroßmutter, Großmutter und ein Onkel sollen die gleiche Mißbildung gezeigt haben. *Erna Lewy.*

Angeborene Keilbeinmißbildung ohne geistige Minderwertigkeit. Von *T. Mc.Cowatt*-Montford. Arch. Diseas. Childh. Nr. 24. S. 381.

Beschreibung einer auffallenden Abnormität des Gesichtsschädels. Unterentwicklung der großen Keilbeinflügel und Hypertrophie der kleinen führen zu einer Verbreiterung des Abstandes der inneren Augenwinkel voneinander. Bei der Mutter des Kindes besteht die gleiche Anomalie. In diesem Falle erblicher Mißbildung fehlt der sonst bei unvollkommener Sphenoidentwicklung beobachtete geistige Defekt. *Erna Lewy.*

Dolicho-Stenomelie mit familiärem Charakter und ihre Beziehung zu überzähligen Knochenwachstumszonen. Von *Gino Frontali*-Cagliari. Festschr. für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Synonyme für Dolicho-Stenomelie sind Arachnodaktylie und Akromakrie. Der Verf. beschreibt die Krankengeschichte zweier Knaben von 7³/₄ und 14 Jahren. An diesen Knaben wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, und zwar wurden anthropometrische Messungen angestellt, die elektrische Erregbarkeit der Muskeln geprüft, eine funktionelle Untersuchung des vegetativen Nervensystems und der Drüsen mit innerer Sekretion vorgenommen. Zahlreiche Stoffwechseluntersuchungen (Wasser, Kohlehydrate, Stickstoff, Grundumsatz u. a.) wurden durchgeführt und Phosphor- und Kalkspiegel im Serum bestimmt. Schließlich wurde das Skelett einer genauen röntgenologischen Kontrolle unterworfen.

Bei den Knaben fehlten nachweisbare Veränderungen des vegetativen Nervensystems und der Drüsen mit innerer Sekretion. Auch der Wasser- und

Mineralstoffwechsel zeigte keine pathologischen Veränderungen. Die Sella turcica hatte normale Form.

Ausgesprochene Veränderungen fanden sich nur am Skelett der Hände und Füße, und zwar waren einzelne Finger, Zehen und Metakarpalknochen ausschließlich von der Krankheit ergriffen. Die Veränderung bestand nun darin, daß die erkrankten Knochen an jedem ihrer Enden eine Epiphysenlinie (Wachstumsring) zeigten, während der entsprechende normale Knochen nur eine Epiphysenlinie am proximalen Ende besitzt. Die gefundene Besonderheit gibt die Erklärung für das abnorme Wachstum, da erklärlicherweise ein Knochen mit zwei Wachstumszonen stärker wachsen muß als ein Knochen mit nur einer.

Bei einem der Fälle war am Fuß nur die große Zehe abnorm lang. Dementsprechend hatte auch nur diese große Zehe doppelte Epiphysenlinien, während die anderen Zehen nur eine Epiphysenlinie am proximalen Ende hatten.

Die Feststellung der doppelten Epiphysenlinie bei Dolicno-Stenomelie ist bisher noch nicht beschrieben worden. *K. Mosse.*

Über den pathogenen Mechanismus der Parrotschen Pseudoparalyse. Von *M. Péhu*-Lyon. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Tritt die Parrotsche Pseudoparalyse an den oberen Extremitäten auf, so verläuft sie unter dem Bilde einer schlaffen Lähmung, tritt sie aber an den unteren Extremitäten auf, so verläuft sie unter dem Bilde einer spastischen Paralyse.

Dies Verhalten wäre unerklärlich, wenn es sich um eine Nervenerkrankung handelte. Die Knochenbefunde sind sehr wechselnd, besonders in ihrem Umfange. Die Epiphysenlösung ist nur ein Teil der ossalen Veränderungen. Seit den Untersuchungen von *Hochsinger* weiß man, daß bei der *Parrot*schen Paralyse auch die Muskeln anatomisch verändert sind. Der Verf. legt diesem Befund den größten Wert für das Zustandekommen des klinischen Bildes bei. *K. Mosse.*

Beiträge zur Kenntnis der Knochenmarksfunktion. Von *Klara* und *Karl Waltner.* Klin. Wschr. 1929. S. 2383.

Im Hinblick auf die Marfansche Theorie von der Pathogenese der Rachitis wurde die Wirkung von Metallsalzen auf Knochen- und Blutbildung im Tierversuch untersucht. Nickel hat keinen Einfluß auf das Blut, macht geringe Osteoporose. Kupfer, Molybdän, Zink, Zinn, Wolfram, Wismut, Kalziumsilikat und Lithiumlaktat beeinflussen weder das Blut, noch die Knochenstruktur. Metallisches Blei, der Nahrung in einer Dosis von 2% beigemischt, verursacht die bekannten Blut-, aber keine Knochenveränderungen. Aluminium verursacht Anämie, aber keine Knochenveränderungen. Kobaltverbindungen vermehren Blutkörperchen und Hämoglobin. $CoAs_2$ hat auf die normale Blutbildung keinen Einfluß und macht geringe Osteoporose. *Kochmann.*

Energie und Stoffwechselumsatz der normalen Muskeln bei Fieber. Von *Takeo Ichimi.* Tohoku journ. of exper. med. 1929. *13.* 100.

Versuche an Hunden. Das Fieber wurde durch subkutane Injektion von β-Hydronaphtylamin erzeugt. Operationstechnik nach *Verzár.* Befunde: Der O_2-Verbrauch des Muskels nimmt im Fieber zu, ebenso auch die Blutdurch-

strömung. Im Beginne des Fiebers ist der Blutzucker etwas vermehrt, während das NaCl leicht herabgesetzt ist. Leichte Vermehrung zeigt der Rest-N, der Harnstoff-N nimmt dagegen ab. *Schiff*-Berlin.

XVII. Verletzungen, Vergiftungen, Mißbildungen, Geschwülste.

Ein Fall von Vergiftung eines Säuglings durch Schuhfarbe. Von *P. Fornara.* Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Einem 6 Monate alten Kinde waren Lederschuhe angezogen worden, die mit einem in Anilinöl gelösten Färbemittel gefärbt waren. Nach kurzer Zeit wurde das Kind zyanotisch, die Zyanose verschwand aber bald nach Entfernung der Schuhe. Derartige Fälle sind erst sehr selten beschrieben worden. *K. Mosse.*

Primäres Sympathoblastom der Leber. Von *G. Jungmichel.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Kasuistischer Beitrag. Bemerkenswert ist das Fehlen von mikroskopischen Veränderungen in den Nebennieren. *Unshelm.*

Zur Kasuistik der intrapleuralen Zysten im Säuglingsalter. Von *Hans Bischoff.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Angeborene Lungen-Zyste, deren Wand alle Charakteristika der Magenschleimhaut aufwies. *Unshelm.*

XVIII. Säuglings- und Kinderfürsorge, Hygiene, Statistik.

Statistische Untersuchungen über das Gedeihen von in Familien aufgezogenen Säuglingen. Von *K. Mosse* und *H. Feilchenfeld*-Berlin-Friedrichshain. Festschrift für Prof. *Comba.* Florenz 1929.

Während es eine große Zahl von Statistiken über das Gedeihen von Säuglingen in Heimen und Waisenhäusern gibt, fehlt bisher fast völlig eine Statistik über ein vergleichbares Material von in Familien aufgezogenen Kindern. Diesem Mangel suchen die Verf. durch Bearbeitung ihres in der Säuglingsfürsorge beobachteten Materials abzuhelfen.

Zu dieser Statistik wurden nur die Krankenblätter der Kinder herangezogen, die mindestens zweimal monatlich vorgestellt waren und bei denen man annehmen konnte, daß alle Krankheiten zur Kenntnis der Fürsorge gekommen waren. Die Statistik erstreckt sich im ganzen auf 532 Säuglinge, deren Entwicklung vom Alter von 14 Tagen bis zur Beendigung des ersten Lebensjahres verfolgt wurde. Die Verf. fanden nun, daß bei ihrem Material jeder Säugling in seinem ersten Lebensjahre im Durchschnitt 0,61 Ernährungsstörungen und 1,8 Infekte durchmacht. Rachitis fand sich bei 75% der Kinder. 80% der Säuglinge liefen mit einem Jahre. Von 530 Säuglingen zeigten am Ende des ersten Lebensjahres 353 ein Gewicht über 9 kg, 120 ein Gewicht zwischen 8 und 9 kg und 57 ein Gewicht unter 8 kg.

Die Verf. glauben beim Vergleich ihrer Zahlen mit denen aus Heimen, daß die in Familien aufgezogenen Säuglinge besser gedeinen und daß der Hospitalismus noch immer nicht völlig überwunden ist. *K. Mosse.*

Zur Bekämpfung der Sterblichkeit der unehelichen Säuglinge. Von *Arnold Orgler.* Klin. Wschr. 1930. S. 122.

Im städtischen Säuglingsheim Neukölln wurden in der Zeit vom 1. Februar 1923 bis zum 31. Dezember 1927 560 Säuglinge vom 10. Lebenstag an

mindestens 3 Monate von ihren Müttern gestillt. Der Anteil der Frühgeburten war fast doppelt so groß als durchschnittlich in Berlin. Innerhalb des ersten Vierteljahres starben 18, das heißt 3,2%. Es handelte sich ausschließlich um uneheliche Kinder. Von den ausgetragenen Kindern starben 1,7%, von den Zwillingen, die ebenfalls außergewöhnlich zahlreich vertreten waren, 3,1% und von den Frühgeburten 16,7%. Die Sterblichkeit der ehelichen Kinder vom 10. Lebenstag bis zum Ende des 3. Monats in Berlin überhaupt betrug 2,1%, die der unehelichen 4,4%. Wenn man den Anteil der Frühgeburten bei den Anstaltskindern auf den Prozentsatz ihres Anteils bei allen Kindern Berlins reduziert, ergibt sich, daß die Sterblichkeit der Unehelichen durch die Anstaltspflege fast auf das Maß der Ehelichen herabgemindert wurde. Einen hohen Anteil an der Sterblichkeit in der Anstalt hatte die angeborene Syphilis.

Die Statistik der Landesfrauenklinik in Neukölln beweist, daß auch innerhalb der ersten 10 Lebenstage die Sterblichkeit der Unehelichen gegenüber den Gesamtzahlen Berlins außerordentlich gering ist:

Sterblichkeit der	Unehelichen	in Berlin	in den ersten	10	Tagen:	6,6%
„ „	Ehelichen	„ „	„ „ „	10	„ :	2,95%
„ „	Unehelichen	„ der Klinik	„ „ „	10	„ :	3,2%
„ „	Ehelichen	„ „ „	„ „ „	10	„ :	3,4%

Zwei Drittel aller Todesfälle innerhalb der ersten 10 Lebenstage betraf Frühgeburten. *Kochmann.*

Längen und Massenwachstum von Zwillingen. Von *H. Orel.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Bei Nachuntersuchungen von Zwillingspaaren ergab sich, daß die Unterschiede in der Körperlänge bei eineiigen Zwillingspaaren kleiner sind als bei zweieiig gleichgeschlechtlichen Paaren. Ähnlich wie Differenzen der Körperlänge scheint auch der Gewichtsunterschied später meistens bestehen zu bleiben. Bei ungleich geschlechtlichen Zwillingen waren in 11 von 16 Fällen die Mädchen größer, in 7 Fällen änderte sich die Längendifferenz zugunsten der Knaben; 7mal war der Knabe schwerer, 9mal das Mädchen. Erwähnung eines eineiigen Zwillingspaares, bei dem sowohl bei der Geburt, als auch nach 9 Jahren beträchtliche Unterschiede in Größe und Gewicht bestanden. *Unshelm.*

Zur Bewertung von Größe und Gewicht bei Knaben und Mädchen aller Altersstufen. Von *W. Kornfeld.* Ztschr. für Kinderh. Bd. 48. 1929.

Die Zahlen von Pirquet aus dem Jahre 1922, von Begun und des deutschen Zentralausschusses stimmen ganz gut überein. Es lassen sich Mittelwertskurven konstruieren. Hinzu kommen noch die Masse von zirka 4000 Wiener Kindern, die nun nicht mehr als Nachkriegskinder gelten können. Gegenüber dem alten Pirquet-Camerer-Meßband werden folgende Abweichungen hervorgehoben: Knaben im Alter von 5—10 Jahren sind um zirka 2 cm größer, im Alter von 13½ bis 15 Jahren um zirka 2 cm kleiner. Das Gewicht ist bei Knaben von 4—5 Jahren um 1 kg, bei älteren Knaben bis zu 3 kg niedriger. Die Körperlänge von Mädchen ist gegen die alte Tabelle im Alter von 7—10 Jahren um 3 cm größer. Genauere Zahlen müssen im Original eingesehen werden. *Unshelm.*

